

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1934-1935

N° 16

L'ACTION ÉLECTIVE
DES
DÉRIVÉS POLYARSENICAUX
SUR LA TRYPANOSOMOSE EXPÉRIMENTALE
A TRYPANOSOMA CONGOLENSE

THÈSE

POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE

Docteur de l'Université de Paris
(PHARMACIE)

présentée et soutenue le février 1935

PAR

Alfred SEVAUX

Interne des Hôpitaux de Paris
et de l'Hôpital de l'Institut Pasteur
Ancien élève de l'Institut Pasteur

JURY { MM. COUTIÈRE, *Président.*
LAUNOY, *Professeur.*
PICON, *Agrégé.*

PARIS

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1935

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1934-1935

N° 16

L'ACTION ÉLECTIVE DES DÉRIVÉS POLYARSENICAUX SUR LA TRYPANOSOMOSE EXPÉRIMENTALE A TRYPANOSOMA CONGOLENSIS

THÈSE

POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE

**Docteur de l'Université de Paris
(PHARMACIE)**

présentée et soutenue le février 1935

PAR

Alfred SEVAUX

Interne des Hôpitaux de Paris
et de l'Hôpital de l'Institut Pasteur
Ancien élève de l'Institut Pasteur

JURY { MM. COUTIÈRE, *Président.*
LAUNOY, *Professeur.*
PICON, *Agrégé.*

PARIS

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1935

Personnel de la Faculté de Pharmacie de Paris

ADMINISTRATION

MM. GUÉRIN, *Doyen*, O. ✱, ☉ I.
P. LEBEAU, *Assesseur*, O. ✱, ☉ I.
P. DESPORT, *Secrétaire*, ✱, ☉ I.

PROFESSEURS

MM. GUÉRIN, O. ✱, ☉ I.	Botanique générale.
PERROT, O. ✱, ☉ I.	Histoire naturelle des Médi- caments.
COUTIÈRE, O. ✱, ☉ I.	Zoologie.
LEBEAU, O. ✱, ☉ I.	Pharmacie chimique.
BOUGAULT, O. ✱, ☉ I.	Chimie analytique.
GORIS, O. ✱, ☉ I.	Pharmacie galénique.
TASSILLY, O. ✱, ☉ I.	Physique.
DAMIENS, ✱, ☉ I.	Chimie minérale.
HÉRISSEY, O. ✱, ☉ I.	Chimie biologique.
SOMMELET, ✱, ☉ I.	Chimie organique.
LUTZ, ✱, ☉ I.	Cryptogamie et Microbiologie.
FABRE, ✱, ☉ I.	Toxicologie.
LAUNOY, O. ✱, ☉ I.	Professeur sans chaire.

Doyen honoraire : M. RADAIS, O. ✱, ☉ I.

Professeurs honoraires : MM. BÉHAL, G. O. ✱, ☉ I et DELÉPINE, O. ✱, ☉ I,
membres de l'Institut, et GUERBET, ✱, ☉ I.

CHARGÉS DE COURS

MM. MARC HONNORAT, ✱, ☉ I.	Législation et Déontologie pharmaceutiques.
LAUNOY, O. ✱, ☉ I.	Pharmacodynamie.
DELABY, ✱, ☉ I.	Hydrologie et Hygiène.
PICON, ☉ I.	Chimie minérale.
BACH, ☉ I.	Microbiologie.
FLEURY, ☉ I.	Chimie organique.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM. DELABY, ✱, ☉ A.	MM. MASCRÉ, ☉ I.	MM. BEDEL, ☉ I.
PICON, ☉ I.	FLEURY, ☉ I.	RÉGNIER, ☉ I.
	BACH, ☉ I.	

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

MM. BEDEL, ☉ I., agrégé, chargé des T. P. de
1^{re} année Chimie générale.
FLEURY, ☉ I. et RÉGNIER, ☉ I. : *agrévés*,
chargés des travaux de Chimie analytique.
SOUÈGES, ☉ I. Micrographie.
LEROUX, ☉ I. Physique.
DEVAL, ✱, ☉ I. Microbiologie.
DELABY, ✱, ☉ I., PICON, ☉ I. et MASCRÉ, ☉ I. :
agrévés, chargés des Travaux généraux de 4^e année.

Bibliothécaire en Chef : M. BERNARD, ☉ I.



A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR H. COUTIÈRE

Membre de l'Académie de Médecine
Professeur de Zoologie à la Faculté de Pharmacie
Officier de la Légion d'Honneur

Hommage de très respectueuse gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR L. MARTIN

Membre de l'Académie de Médecine
Directeur de l'Institut Pasteur
Grand officier de la Légion d'Honneur

A MON MAITRE

MONSIEUR E. FOURNEAU

Membre de l'Académie de Médecine
Chef de Service à l'Institut Pasteur
Officier de la Légion d'Honneur

*En témoignage de respectueuse admiration
et de profonde reconnaissance.*

A MONSIEUR L. LAUNOY

Professeur à la Faculté de Pharmacie
Officier de la Légion d'Honneur

*Dont les travaux ont inspiré une partie de
ce travail.*

A MONSIEUR M. PICON

Professeur agrégé à la Faculté de Pharmacie
Pharmacien des Hôpitaux de Paris

*Qui ont bien voulu accepter de faire partie
du jury de cette thèse, hommage reconnaissant.*

Ce travail de doctorat a été effectué dans le Laboratoire de M. Ernest FOURNEAU, chef du service de Chimie thérapeutique à l'Institut Pasteur de Paris.

Nous le remercions vivement de nous avoir suggéré le sujet de cette thèse et de nous avoir aidé de ses conseils éclairés pendant sa réalisation.

Nous assurons de notre vive gratitude M. et M^{me} Jacques TRÉFOUËL, M. Daniel BOVET auprès de qui nous avons toujours trouvé une aide précieuse et amicale au cours de nos recherches.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550423_0039

L'ACTION ÉLECTIVE DES DÉRIVÉS POLYARSENICAUX SUR LA TRYPANOSOMOSE EXPÉRIMENTALE A TRYPANOSOMA CONGOLENSIS

INTRODUCTION

L'Arsenic entré depuis très longtemps dans l'arsenal thérapeutique par ses composés minéraux prit une place prépondérante lorsque fut connue la plus faible toxicité de ses dérivés organiques.

Sur cette base fut établie toute une série de travaux tant dans la thérapeutique humaine que dans la thérapeutique animale et la chimiothérapie par l'Arsenic est maintenant un très vaste domaine de plus en plus exploré.

Le traitement des trypanosomoses n'était-il pas possible par ces nouveaux dérivés ?

Plusieurs tentatives infructueuses furent faites avec le méthylarsinate et le cacodylate de soude. Et c'est THOMAS qui, en 1904, montrait les bons résultats obtenus avec l'atoxyl dans les affections expérimentales. Ces expériences permirent à KOPKE, BRODEN et RODHAIN de l'introduire chez l'homme dans la thérapeutique de la maladie du sommeil. De même, NICOLLE et MESNIL reconnaissaient avec AUBERT sa valeur incontestable dans les affections à *Tryp. gambiense*.

Malheureusement pour les chercheurs la constitution

donnée par BÉCHAMP à l'atoxyl (arsénanilide) ne permettait pas d'envisager une étude systématique des dérivés de cet ordre. Mais lorsque EHRLICH et BERTHEIM eurent établi que cet atoxyl n'était autre que le sel de soude de l'acide para-aminophénylarsinique, le champ des recherches s'ouvrit et un certain nombre de dérivés de l'atoxyl firent leur apparition : acétylatoxyl ou arscétine, arsénophénylglycine qui inaugurait la série des composés dits arsénos dont font partie le salvarsan et le néo-salvarsan.

Les essais faits avec ce dernier corps avaient fait naître beaucoup d'espoirs, aussi EHRLICH entreprit-il l'étude des dérivés de l'arsenic trivalent laissant de côté les dérivés pentavalents qui, disait-il, avaient une action très forte sur le système nerveux des animaux de laboratoire (souris choréiques).

Ce n'est que beaucoup plus tard, après la guerre, que, à l'Institut Rockfeller JACOBS et HEIDELBERGER, PEARCE et BROWN d'une part, à l'Institut Pasteur M. FOURNEAU, M. et M^{me} TRÉFOUËL, NAVARRO-MARTIN d'autre part, entreprirent l'étude systématique des acides phénylarsiniques. En 1921, M. FOURNEAU dans une note préliminaire sur l'action du 189 F. disait : « il n'est pas démontré que les accidents nerveux sont imputables à la seule fonction acide arsinique » et il montrait l'action curative manifeste de ce produit.

Les études poursuivies prouvèrent l'action spécifique que présentaient les dérivés de cette série dans les maladies à protozoaires.

Chose curieuse, si par ces recherches l'arsenic s'imposait de plus en plus dans le traitement des trypanosomoses, certaines affections animales paraissaient n'être pas justiciables des mêmes formes de traitement.

Les mêmes arsenicaux (atoxyl, orsanine, tryparsamide) qui, chez l'homme, permettaient d'obtenir des améliorations certaines, restaient complètement inactifs vis-à-vis

de tout un groupe de trypanosomoses animales (*Tryp. congolense*, *dimorphon*, *nanum*, *pecorum*) : ces dernières espèces paraissaient « résistantes » à l'action de l'arsenic.

Des recherches poursuivies dans le laboratoire de M. FOURNEAU ont permis de montrer que cette résistance de l'affection à *Tryp. congolense* ne s'étendait pourtant pas à l'action de tous les composés arsenicaux organiques et elles ont pu prouver qu'il existait au contraire une série de groupes d'arsenicaux susceptibles d'influencer l'affection à *Tryp. congolense* et, fait entièrement nouveau, d'agir même mieux sur cette infection que sur les autres trypanosomoses.

Cette propriété a paru aux auteurs appartenir à de très nombreux produits du groupe des acides arsiniques organiques caractérisés par le fait que leur molécule renferme au moins deux groupes d'acides arsiniques.

Sur les conseils de M. le Professeur FOURNEAU et de M. le Professeur LAUNOY nous avons entrepris l'étude systématique de deux séries d'acides phényldiarsiniques et diphényldiarsinique, et des synergies médicamenteuses présentées par ce groupe.

* * *

Dans une *première partie* de notre travail nous avons résumé les recherches chimiothérapeutiques portant sur l'infection à *Tryp. congolense* et son traitement. Nous avons porté spécialement notre attention sur l'évolution de l'infection expérimentale chez les animaux de laboratoire.

L'étude systématique de l'action chimiothérapeutique des dérivés sur la souris fait l'objet de la *deuxième partie* de notre travail ; les dérivés les plus actifs ont fait l'objet d'études plus particulières sur le rat et le cobaye, la synergie de l'un d'eux avec le 205 B.-309 F. et le p-acétylamino-phénylstibinate de soude a été recherchée.

A titre de comparaison tous ces dérivés ont été essayés sur le *Trypanosoma brucei*.

Les résultats ainsi groupés nous ont permis d'aborder le problème des relations entre la constitution chimique et l'activité des différentes substances.

Dans une *troisième partie* nous avons tenté une analyse du mode d'action des produits étudiés, comparant d'une part les résultats obtenus sur le *Trypanosoma congolense* et sur le *Trypanosoma brucei* et d'autre part l'activité de substances trypanocides du type phénylarsinique.

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE I

Place du *Trypanosoma congolense* dans la systématique des trypanosomoses.

Les trypanosomes pathogènes des mammifères très répandus dans les pays tropicaux ont fait l'objet de classifications différentes selon que les auteurs ont accordé plus d'importance soit aux caractères épidémiologiques, soit aux caractères morphologiques.

Une des premières en date (1912), celle de LAVERAN et MESNIL est basée sur la disposition du flagelle.

Le *Trypanosoma congolense* se place dans le même groupe que :

Tryp. dimorphon,

Tryp. pecorum,

Tryp. nanum,

chez lesquels le flagelle ne présente pas de partie libre.

BRUCE classe les trypanosomes pathogènes en trois groupes, les deux premiers comprenant les trypanosomes bien déterminés et le troisième les trypanosomes *sensu lato*.

Le *Trypanosoma congolense* prend place dans ce dernier

groupe avec le *Trypanosoma dimorphon*, comme possédant un flagelle sans partie libre.

ZWICK et KNUTH ont classé les trypanosomes en un certain nombre de groupes du point de vue clinique selon l'affection envisagée.

Le *Trypanosoma congolense* est classé dans le groupe du *Nagana* et des affections analogues avec le :

Tryp. brucei,
· *Tryp. congolense* ou *dimorphon*,
· *Tryp. vivax* ou *cazalboui*.

NOLLER différencie les trypanosomes pathogènes d'après le mode de contamination. Dans les affections africaines transmises par les glossines on trouve :

Tryp. gambiense,
Tryp. brucei,
(syn. *Tr. rhodesiense*),
Tryp. congolense,
(syn. *Tr. nanum*, *pecorum*),
Tryp. vivax,
(syn. *Tr. cazalboui*, *uniforme*, *caprae*).

Enfin en 1933, HOARE et COUTELEN ont établi une classification basée sur les caractères morphologiques et biologiques qui réunit les différents critères établis par les auteurs précédents et que nous reproduisons intégralement :

A. — Blépharoblaste non terminal :

Extrémité postérieure effilée et pointue.

Trypanosome ordinairement de grande taille. Evolution cyclique chez l'hôte intermédiaire, développement des stades infectieux dans l'intestin postérieur.

Transmission par contamination.

— peu ou pas pathogène — facilement cultivables.

Groupe Lewisi :

Tryp. lewisi,
Tryp. theileri,
Tryp. melophagium,
Tryp. theoderi,
Tryp. cruzi.

B. — Blépharoblaste terminal ou subterminal :

Extrémité postérieure épaisse.

Evolution cyclique chez l'hôte intermédiaire.

Développement des stades infectieux dans la trompe ou dans les glandes salivaires (excepté *G. evansi*).

Transmission par inoculation.

Pathogènes — pas ou difficilement cultivables.

I. — TRYPANOSOMES MONOMORPHES.

a) *Flagelle libre*.

— Extrémité postérieure aiguë — pas de développement chez l'hôte intermédiaire. Transmission mécanique ou par contact.

Groupe Evansi :

Tryp. evansi,
(syn. *Tr. berberum*, *soudanense*, *marocanum*,
annamense, *hippicum*, *venezuelense*),
Tryp. equinum,
Tryp. equiperdum.

— Extrémité postérieure arrondie — développement chez l'hôte intermédiaire dans la trompe seulement.

Groupe Vivax :

Tryp. vivax,
(syn. *Tr. cazalboui, bovis, angolense*),
Tryp. caprae,
Tryp. uniforme.

b) pas de flagelle libre — développement dans l'estomac et dans la trompe de l'hôte intermédiaire.

Groupe Congolense :

Tryp. congolense,
(syn. *Tr. dimorphon, nanum, pecorum, somaliense*),
Tryp. simiae,
(syn. *Tr. ignotum*).

II. — TRYPANOSOMES POLYMORPHES.

Développement dans l'estomac et dans les glandes salivaires de l'hôte intermédiaire.

Groupe Brucei :

Tryp. brucei,
(syn. *Tr. suis, pecaui, equi, togolense, ugandi*),
Tryp. rhodesiense,
Tryp. gambiense,
(syn. *Tr. ugandense, castellani, hominis, fordii, gambiae*).

Dans les classifications qui viennent d'être passées en revue le groupe *dimorphon-congolense* conserve toujours son individualité. Il est en effet particulièrement facile à distinguer morphologiquement. Nous verrons plus loin qu'il se sépare également par sa résistance très spéciale aux médicaments.

CHAPITRE II

Morphologie, pathogénie et répartition géographique du *Trypanosoma congolense*.

Le *Trypanosoma congolense* a été découvert par BRODEN, en 1904, au Congo belge, d'abord chez l'âne et le mouton puis chez les bovidés.

KÉRANDEL, en 1908, le décrit ainsi : « trypanosome de petite taille, long de 10 à 15 μ , large de 1 μ 2 se déplaçant très peu dans le champ du microscope, animé de mouvements très vifs, comparables à ceux d'un têtard et suivis d'arrêts brusques et d'ondulations lentes sur place. Pas de flagelle libre. La membrane ondulante est peu développée ; le centrosome rapproché de l'extrémité antérieure arrondie, est en général placé latéralement et entouré d'une aréole claire ; le noyau est situé vers le milieu du corps ; le protoplasme est peu granuleux ».

L'agent transmetteur de la trypanosomose est la *Glossina morsitans*. Le trypanosome ingéré par la mouche n'est réinoculable à l'animal qu'après une incubation d'environ 23 jours.

Les parasites pullulent dans l'intestin de la mouche depuis sa partie inférieure jusqu'à la trompe : dans le labre on trouve les formes *Leptomonas* non pathogènes dont le blépharoblaste est placé en avant du noyau alors que les trypanosomes type sans flagelle libre se rencontrent dans l'hypopharynx.

* * *

La maladie provoquée par le *Tryp. congolense* est fort répandue en Afrique centrale, pouvant atteindre tous les mammifères domestiques : chevaux, bovidés, chèvres, moutons et chiens.

Les parasites se rencontrent dans le sang périphérique où leur présence est relativement constante contrairement à ce qui a lieu dans les autres affections à trypanosomes dans lesquelles l'apparition et la disparition périodique des parasites sont de règle.

Dans les organes internes (foie, poumon, sang du cœur), ils paraissent être moins nombreux : on constate toutefois une forte hyperplasie des ganglions lymphatiques où la ponction permet de les déceler.

Les différentes souches de trypanosomes présenteraient d'après SCHWEITZ des virulences très variées.

La symptomatologie et l'évolution de la maladie présentent d'une manière générale de grandes analogies avec celles du Nagana.

L'affection est généralement chronique chez les grands mammifères (bovidés, chevaux) ; l'issue est fréquemment favorable chez le chameau, le porc et le chien. Les chèvres et les moutons sont peu réceptifs, peu malades et guérissant souvent spontanément.

L'affection chronique présente les symptômes suivants : fièvre, sueur, pleurs, taches rugueuses du poil, œdèmes, dyspnée, affaiblissement progressif, parésie du train postérieur, amaigrissement et cachexie malgré un bon appétit.

La mort serait due à une altération de la musculature du cœur et aux lésions provoquées par une toxine.

* * *

Mis en évidence pour la première fois au Congo belge par BRODEN, en 1904, le *Trypanosoma congolense* a été

trouvé également par RODHAIN (1907) au Congo français, par MONTGOMMERY et KINGHORN (1909) dans le Nord-Ouest de la Rhodésie, par BEVAN (1910) dans le Sud du même Etat, par BRUCE, HAMERTON et BATEMAN (1910) en Uganda, par KLEINE et FISCHER (1911) au Tanganika, par JOWETT (1911) dans le Mozambique, par RODHAIN, PONS, VAN DEN BRANDEN et BEQUAERT (1912) au Katanga, par BALFOUR (1913), au Soudan anglais, par SCHILSTON (1913) dans le Zulerland, par BRAUN et TEICHMANN (1914) dans l'Ouest africain allemand, par YORKE et BLACBOCK (1915) en Sierra Leone, par DOMIZIO (1921) dans la Somalie italienne.

Cette trypanosomose atteignant surtout les bovidés, l'importance économique de son traitement n'échappera pas. De la thérapeutique des trypanosomoses animales dépend, en grande partie, le problème de l'alimentation carnée en Afrique. Les troupeaux indemnes, venant du centre africain et se rendant sur les côtes, peuvent subir la contamination en traversant les zones infectées. Il importe donc soit de les prémunir contre cette infection, soit de les traiter curativement dès leur arrivée.

CHAPITRE III

Évolution chez les animaux de laboratoire de l'infection à *Trypanosoma congolense*.

Ce travail ayant pour but de rechercher l'action de différents dérivés polyarsénicaux, nous envisagerons tout d'abord l'évolution de l'affection à *Tryp. congolense* chez les animaux de laboratoire.

Nous devons la souche de *Trypanosoma congolense*, sur laquelle nous avons poursuivi nos recherches, à l'obligeance de M. le Professeur LAUNOY. Elle provient du laboratoire de M. le Professeur RODHAIN.

Le trypanosome présente les caractères que nous avons précédemment décrits.

La présence des parasites chez les animaux a été vérifiée au microscope (grossissement 350) dans le sang frais prélevé à la queue chez la souris et le rat, à l'oreille chez le cobaye et le lapin.

Les chiffres portés sur les tableaux sont la moyenne des parasites par champ de microscope.

Souris.

Les souris sont infectées par inoculation intrapéritonéale de sang prélevé à la queue d'une souris malade.

Les parasites apparaissent dans la circulation périphé-

rique entre le 2^e et le 7^e jour. La mort survient en 6 à 20 jours.

EXEMPLES D'INFECTIONS EXPÉRIMENTALES (souris témoins):

Inoculation	in	in	in	in	in	in
—	—	—	—	—	—	—
1 ^{er} jour après	0	0	0	0	0	0
2 ^e —	0	0	0	0	0	0
3 ^e —	0	1/5	0	0	1/5	0
4 ^e —	1/10		1/20	1/10	10	0
5 ^e —	3					3
6 ^e —	10	morte	15	+	+	0
7 ^e —	+		morte	morte		0
8 ^e —	morte					0
9 ^e —						0
10 ^e —					10	2
12 ^e —						+
15 ^e —					+	1/10
16 ^e —					morte	
17 ^e —						2
19 ^e —						1/4
22 ^e —						5
24 ^e —						5
27 ^e —						10
30 ^e —						20
31 ^e —						morte

+ signifie parasites très nombreux dans le champ du microscope.

L'infection se traduit en général par une augmentation progressive du nombre des parasites mais elle peut présenter aussi certaines crises trypanolytiques.

Il était intéressant de rechercher une relation possible entre le poids des souris inoculées et la vitesse d'évolution de la maladie. Nous avons pu vérifier que cette vitesse était inversement proportionnelle au poids des souris pour une inoculation équivalente de sang trypanosomé.

PROPORTION DE SOURIS INFECTÉES.

Nombre de parasites par champ de microscope au 3 ^e jour de l'inocula- tion	0	1/100 à 1/10	1/5 à 2	3 à 10
Poids des souris :				
12 gr. à 17 gr.			70 %	30 %
18 gr. à 23 gr.		70 %	30 %	
24 gr. à 29 gr.	50 %	40 %	10 %	

Rat.

Chez le rat, les parasites apparaissent, dans la circulation périphérique, dans les 4 à 5 jours qui suivent l'inoculation intrapéritonéale et la mort survient au bout de 9 à 16 jours.

in.	in.	in.
3 ^e jour.....	0	0
4 ^e —	0	0
5 ^e —	2	1/5
6 ^e —		5
11 ^e —	10	+
13 ^e —	mort	mort

Cobaye.

On inocule le cobaye sous la peau. La durée d'incubation est de 4 à 8 jours.

La mort survient en 6 à 7 jours.

in	in	in	in
6 ^e jour		1/10	1/10
7 ^e —	1/5	1/2	3
9 ^e —	1	3	mort
11 ^e —	5	10	
13 ^e —	+	10	
16 ^e —		mort	
19 ^e —	mort		

Chat.

On se trouve en présence d'une infection chronique à trypanosomes rares. Peu de signes cliniques : inappétence, larmolement, faiblesse du train postérieur. La période d'incubation d'après LAVERAN et MESNIL serait de 11 à 25 jours, la durée moyenne de la maladie de 78 jours.

Lapin.

Chez le lapin, les parasites apparaissent et disparaissent et les animaux peuvent guérir spontanément.

Chien.

Chez le chien l'infection s'accompagne de vomissements, larmolements, l'animal se plaint de façon continue. La période d'incubation serait de 10 à 13 jours, avec une durée moyenne de la maladie de 34 jours.

CHAPITRE IV

Chimiothérapie des infections à *Trypanosoma congolense*.

La chimiothérapie des infections à *Tryp. congolense* a été l'objet d'études assez nombreuses. Malheureusement aucun des médicaments essayés jusqu'ici n'a donné de résultats vraiment positifs, les auteurs se trouvant souvent en contradiction les uns avec les autres. NOLLER attribue cette variation dans les résultats à ce que les différents médicaments n'ont jamais été utilisés dans des cas d'infection pure. Il s'agit, dit-il, le plus souvent d'infections similaires par le *Tr. brucei*, *dimorphon*, *vivax*.

Il était intéressant, avant d'entreprendre l'étude des composés qui font l'objet de ce travail, de passer en revue les essais effectués auparavant dans les séries suivantes :

Arsenicaux, dérivés de l'antimoine, colorants, urée substituée type 205 Bayer-309 Fourneau (Moranyl), seule ou associée aux arsenicaux ou antimoniés. Ce sont les résultats obtenus avec ces produits que nous allons exposer ici.

Médication arsenicale.

Les deux arsenicaux ayant donné les résultats les plus intéressants sont l'orpiment et l'atoxyl (Trypoxyl).

L'orpiment a fait l'objet de quelques communications qui toutes ont été unanimes à reconnaître son activité.

En 1910, LAVERAN déclare que l'orpiment est très efficace : des cobayes de 500 gr. infectés par du *Tryp. congolense* ont été guéris facilement par son emploi. Sur 4 cobayes traités, le premier a été guéri après avoir reçu 2 pilules d'orpiment de 0,01 et 3 de 0,005. Les deuxième et troisième ont été stérilisés avec une pilule de 0 gr. 01, le quatrième avait reçu 5 pilules de 0 gr. 005 chacune et était probablement guéri quand il succomba à une pleurésie hémorragique ; ses trypanosomes avaient disparu du sang depuis 52 jours.

ROVÈRE traite des bœufs infectés de *Tryp. congolense* ; il donne l'orpiment par bols à raison de 6 gr. par 100 kgr. Les résultats obtenus sont très satisfaisants.

PÉCAUD, en 1912, trouve que les bovidés semblent moins bien supporter l'orpiment que les équidés. Sa dose est de 7 à 8 gr. par 100 kgr. Les trypanosomes disparaissent du sang souvent après la première dose et il est rare qu'ils résistent à une deuxième. Ils réapparaissent quelquefois 8 à 10 jours après la première série du traitement qu'il faut donc renouveler. Sur 24 bœufs traités, 18 ont été guéris, 3 sont morts de trypanosomose et 3 accidentellement.

L'atoxyl, son dérivé acétylé l'arsacétine, et l'arsénophényl-glycine, si actifs contre le *nagana*, n'ont pas donné de bons résultats sur les affections à *Tryp. congolense*. La marche de la maladie est quelquefois ralentie mais les parasites ne disparaissent jamais complètement.

Les essais de LAVERAN, employant l'atoxyl à la dose de 0,03 à 0,04 et son dérivé acétylé à la dose de 0,01 à 0,02, lui ont permis de conclure à l'inefficacité du produit.

De même, les essais de ANDREWS avec l'arsénophényl-glycine chez le cheval, les bœufs et les chèvres sont nettement défavorables.

L'emploi simultané d'atoxyl et d'orpiment a donné quelques résultats dans les infections à *Tryp. dimorphon*. PÉCAUD guérit 1 bœuf sur 7 traités.

BRODEN et RODHAIN ont étudié le *salvarsan* cuprique et l'ont trouvé sans action.

D'après VAN DEN BRANDEN, le *sulfarsénol* cuprique en injections sous-cutanées ou intraveineuses amènerait la guérison des animaux infectés par le *Tryp. congolense* mais non par le *Tryp. dimorphon*.

Le même auteur a essayé un nouvel arsenical pentavalent se rapprochant de la tryparsamide, le 2754 *Hoechst* et l'a trouvé sans action.

De même GIEMSA a montré en 1930 l'inefficacité du benzoylarsinate de soude (Produit 4002).

Médication stibiée.

Les émétiques ont d'abord été essayés et, parmi ceux-ci, l'émétique de potassium, de sodium et l'émétique d'aniline.

En 1907, BRODEN et RODHAIN différencient le *Tryp. congolense* du *Tryp. cazalboui* en démontrant la non-activité de l'émétique sur l'affection à *Tryp. congolense* du bœuf.

En 1910, au contraire, LAVERAN conclut à l'efficacité de l'émétique de soude et de l'émétique d'aniline.

En 1911, WALTER JOWETT, relate l'observation suivante :

Une première injection d'émétique provoque la disparition des trypanosomes du sang de rats blancs, mais au bout de 5 à 10 jours les parasites réapparaissent. Une deuxième injection amène la guérison de 3 rats. Pour 3 autres, une troisième injection, après 4 à 8 jours, est nécessaire pour amener la stérilisation et même une quatrième pour l'un de ces derniers. Il en conclut que l'émétique semble être un bon trypanocide.

PÉCAUD, en 1912, comparant l'orpiment à l'émétique, trouve que ces deux corps donnent des résultats comparables. Il prescrit l'émétique en injections sous-cutanées : une seule série de 4 à 5 injections de 1 à 2 gr.

VAN SACEGHEM et NICOLAS, en 1916, déclarent que l'émétique à dose thérapeutique, c'est-à-dire 6 mgr. par kgr., en injections sous-cutanées, fait disparaître en onze minutes les trypanosomes de la circulation périphérique des cobayes infectés de *Tryp. congolense* mais qu'il y a des rechutes.

Enfin RICHARDSON conclut que le traitement par l'émétique permet de conserver la grande majorité des animaux infectés.

Notons encore quelques essais d'association *Arsenic-antimoine*.

En 1910, LAVERAN cite l'efficacité d'un émétique d'antimoine et d'arsenic. 2 cobayes pesant 620 et 680 gr. ont été guéris de l'infection produite par *Tryp. congolense* après avoir reçu 5 doses de cet émétique : doses de 0,01 à 0,05.

En 1915, VAN SACEGHEM essaye l'association atoxyl-émétique sur le cobaye infecté et le guérit avec ou sans rechute.

VAN DEN BRANDEN déclare qu'une cure intensive d'atoxyl-émétique a une action favorable sur l'état général du du gros bétail infecté de *Tryp. congolense*, mais qu'elle ne fait pas disparaître définitivement les trypanosomes de la circulation périphérique.

Parmi les composés antimoniés essayés ces dernières années il faut citer la Fouadine, employée par VAN DEN BRANDEN à l'Institut Royal Colonial belge et qui amènerait la guérison de l'infection expérimentale.

L'antimosan d'après SCHWEITZ (1933) aurait une action comparable à celle de l'émétique. Une seule injection ferait disparaître les trypanosomes du sang. La stérilisation est de longue durée et pratiquement définitive avec

3 injections. Ces injections peuvent se faire en sous-cutanées ou en intraveineuses.

DUBOIS a essayé toute une nouvelle série d'antimoniés dérivant de la quinoléine, désignés sous les numéros DN7 à DN10. Le plus intéressant, le DN7 ou antimonyldioxy-quinoléine sulfonate de diéthylamine, contient 16,7 % de Sb. Il aurait une action trypanocide régulière, rapide mais de peu de durée. La tolérance locale serait mauvaise en injection sous-cutanée. Il cite un cas de guérison d'une souris traitée par le DN7 après rechute au 205 Bayer.

Explorant la série de ces nouveaux composés, RODHAIN et ses collaborateurs (1933) étudient les composés DN9 à DN20. Ils leur attribuent un coefficient chimiothérapeutique peu favorable, l'action stérilisante étant trop voisine des doses toxiques. En général ces corps ont une action irritante.

VAN SACEGHEM (1934) rapporte les essais thérapeutiques du DN7, DN18 et DN20 sur des bovidés infectés ; il n'est pas arrivé à les stériliser même à des doses très élevées.

Colorants.

En 1907, WENYON étudie l'action des couleurs bleues de benzidine actives sur le Nagana ou le Surra de la souris. Elles sont au contraire sans action lorsqu'on les essaie sur les souris atteintes de *Tryp. dimorphon*. Par contre, le trypanrot et le rouge- α sont efficaces.

En 1912, RODHAIN dans son rapport sur la mission du Katanga, dit que l'injection de trypaflavine ne fait pas disparaître complètement les trypanosomes. Par contre, les essais poursuivis avec le tryparosan, à la dose de 0,5 par kgr. tous les deux jours, soit seul, soit associé à l'émétique de Na, ont été satisfaisants.

En 1916, VAN DEN BRANDEN et RODHAIN démontrent que le tryparosan donné *per os* à la dose de 0,50 gr. par kgr.

à des moutons, chèvres et porcs indigènes, fait disparaître définitivement le *Tryp. congolense* en 24 heures. Le trypano-bleu est inactif. D'après SCHWEITZ et STORCK (1930) la stérilisation par le trypanosan serait de courte durée.

Le premier de ces auteurs, en 1919, relate un cas de stérilisation sanguine d'une durée minima de 3 mois après une cure intensive d'atoxyl-émétique suivie d'un traitement par 0 gr. 25 par kgr. de trypanosan.

VAN SACEGHEM a essayé l'action de composés bismuthiques comme l'hydroxyde et le tartro-bismuthate de K et Na sur le *Tryp. congolense-pecorum*. Ils sont sans action trypanocide.

205 Bayer-309 Fourneau.

Moranyl.

Depuis 1920, de nombreux auteurs ont expérimenté le 205 Bayer-309 Fourneau. Ce produit est une urée substituée qui possède un coefficient chimiothérapeutique de 300 sur le nagana de la souris. Il fut obtenu en premier lieu par HEYMANN dans les laboratoires Bayer et sa formule tenue secrète fut publiée plus tard par FOURNEAU, M. et M^{me} TRÉFOUËL et VALLÉE.

HANDEL et JÖTTEN, qui ont été les premiers expérimentateurs, concluent de leurs recherches que le médicament a une action très marquée sur les Trypanosomoses de laboratoire : il les guérit rapidement quand l'infection est due aux *Tryp. brucei*, *equiperdum*, *equinum*, *congolense rhodesiense*.

En 1923, KLEINE et FISCHER déclarent qu'à côté d'espèces non pathogènes résistantes au 205 B.-309 F. comme le *Tryp. Theileri*, on trouve aussi les trypanosomes des groupes *vivax*, *brucei*, *congolense*, *nanum*. Le plus souvent il s'agit, d'ailleurs, d'infections à virus mixtes. Néanmoins

le produit amène une forte diminution de la virulence des *Tryp. vivax* et *congolense* et permet pratiquement le transfert du bétail.

VAN DEN BRANDEN et VAN HOFF (1923) et VAN DEN BRANDEN (1926) signalent son action efficace sur les infections du gros bétail (bœufs et taureaux) et du petit bétail (porcs).

En 1924, VAN SACEGHEM, en Est africain, trouve que le 205 B-309 F n'amène pas la stérilisation des bœufs infectés de *Tryp. congolense* mais seulement un blanchiment de quelques jours.

Hugo BERG, en 1925, déclare que les bœufs tolèrent 25 gr. de 205 B-309 F, en injection sous-cutanée, sans trouble. Préventivement, l'injection de cette dose ralentit l'évolution de la maladie. Par l'emploi de plusieurs doses préventives intraveineuses allant de 32 à 55 gr. de Moranyl, il maintient des bœufs sans trypanosomes, mais, alors, la toxicité n'est plus négligeable. On ne peut obtenir de stérilisation définitive ni par injections sous-cutanées, ni par injections intraveineuses, quelle que soit la dose employée.

LEDENTU et DAUDE étudient en 1926 l'action préventive et curative du 205 B-309 F.

Préventivement le 309 F ne possède pas chez les bovidés, à la dose de 0 gr. 07 environ par kgr. et en injections fractionnées, un pouvoir protecteur comparable à celui qu'on observe chez les petits rongeurs à la dose de 0,05 par kgr. Son action se manifeste néanmoins sur les trypanosomes sinon par une diminution de leur nombre du moins par une atténuation très nette de leur mobilité. L'immunisation des bovidés pourrait peut-être être obtenue avec des doses plus fortes et plus fréquemment renouvelées : 0,20 par kgr. Curativement, ces auteurs obtiennent une stérilisation de 4 à 5 jours avec des doses de 0,04 à 0,05 par kgr.

LEDENTU, continuant ses recherches publie la même

année l'observation suivante : un bovidé reçoit, à titre préventif, 20 gr. de Moranyl en 3 injections (10 gr.-5 gr.-5 gr.) à un mois d'intervalle. Arrivé à Brazzaville infecté de *Tryp. congolense*, il reçoit à titre curatif deux nouvelles doses de 10 gr. à 4 jours d'intervalle. Les trypanosomes disparaissent pendant 18 jours. Au bout de 40 jours on lui donne 60 gr. de Moranyl en 6 injections à 5 jours d'intervalle. Les 4 premières sont très bien supportées. Les 2 autres amènent un amaigrissement notable et l'animal meurt 35 jours après la première injection. Pendant ce temps il n'y avait pas de trypanosomes dans la circulation périphérique.

SCHWEITZ et STORCK en 1926 notent que le Moranyl n'a presque aucune action sur le *Tryp. congolense*.

LAUNOY, NICOLLE et M^{lle} PRIEUR (1931) montrent que 0,002 de 205 B-309 F par voie intraveineuse, pour une souris de 20 gr. amène une disparition des parasites après 48 heures avec rechute au bout de 8 à 10 jours. La stérilisation serait de 8 à 10 % pour des doses de 0,004 et 0,005.

LAUNOY (1933) montre que si l'on donne à des souris infectées une dose de 205 B-309 F insuffisante pour les stériliser mais capable de les blanchir pendant quelques jours, la maladie de rechute subit une évolution remarquablement lente — dans 60 % des cas environ — le rythme de la mortalité est tout à fait transformé et le coefficient représentant la possibilité du décès diminue d'une façon très importante. Le virus de ces états chroniques passé tardivement (au 54^e jour de la rechute) sur animaux neufs présente une virulence normale pour la souris et le cobaye.

Les espoirs qu'avaient fait naître les premières communications de HANDEN et JÖTTEN qui signalaient que le 205 B-309 F agissait aussi bien sur le *Tryp. congolense* que sur le *Tryp. brucei* ne se sont pas trouvés justifiés. Toutes les expériences réalisées au moyen d'infections expérimentales aussi bien chez les bovidés que chez les

animaux de laboratoire ont conduit à des résultats décevants et il est possible qu'il faille attribuer à des erreurs de diagnostic ou de détermination les succès primitivement obtenus.

Le Moranyl toutefois n'est pas absolument dépourvu d'action. Il semble en particulier avoir la propriété d'attaquer le *Tryp. congolense* comme il le fait pour le *Tryp. brucei*, après une sorte de « mordançage » par un autre médicament, ce qui suffirait à expliquer le succès qu'ont rencontré les associations médicamenteuses dont nous allons parler.

CHAPITRE V

Associations médicamenteuses.

Nous avons déjà parlé des associations émétique-orpiment, émétique-atoxyl et orpiment-atoxyl. Elles n'ont pas donné d'excellents résultats.

La découverte du 205 B-309 F a conduit les chercheurs à étudier différentes associations de ce produit avec des arsenicaux et des antimoniés — recherches faites tant sur le bétail que sur les animaux de laboratoire.

VAN DER ELST et MISSAL (1929) traitent par le mélange *sulfarsénol-Moranyl* un bovidé infecté expérimentalement de *Tryp. congolense-dimorphon*. Ils concluent que le mélange n'est pas curatif.

LAUNOY, NICOLLE et M^{lle} PRIEUR (1931) ont aussi étudié l'action synergique exercée par le 205 B-309 F et *divers arsenicaux* sur les infections expérimentales de la souris.

Le 5-5'-arséno-2-thiol-benziminazol disodique, employé seul à la dose de 0,001, ne provoque qu'une disparition temporaire des parasites (5 à 6 jours) tandis qu'à des doses inférieures, il stérilise définitivement les souris si on l'associe au Moranyl, celui-ci étant même employé à des doses trop faibles pour amener par elles-mêmes la guérison.

Poursuivant l'étude de différents composés organiques arsenicaux, ils concluent que le *Tryp. congolense* résiste

à ceux-ci ; presque absolue pour les arsenicaux pentavalents, cette résistance est seulement relative pour les arsenicaux trivalents (novarsenobenzène ; paraoxy-méta-aminophényldithioglycolamide-arsine (Oeschlin) ; hydroxyéthyl-dithioglycolamide-arsine (Oeschlin). Parmi ces derniers, les composés aminoarsénoïques sont aptes à détruire, *in vivo*, le *Tryp. congolense* et, donc, à stériliser les animaux infestés par ce virus. Toutefois ces corps doivent être, dans ce cas, employés à des doses prétoxiques. En pratique, leur emploi est très limité. Les *pentavalents*, associés au Moranyl, ne provoquent aucune stérilisation tandis que les *trivalents* amènent des stérilisations régulières.

KLEINE et FISCHER (1923) après avoir étudié le 205 B-309 F et ayant conclu que ni une augmentation ni une multiplication des doses n'augmentait l'action trypanocide ont eu l'idée de l'associer à l'émétique : 3 jeunes taureaux, tous les sept jours, sont traités préventivement par 4, 5, 6 injections intraveineuses alternatives de 5 gr. de Moranyl et 0,75 d'émétique. L'un reste sans trypanosomes, le second n'est infecté que 8 jours après la 5^e injection et une 6^e la stérilise définitivement. Le troisième ne présente de parasites que 40 jours après la dernière injection. Les témoins traités par l'émétique seul n'ont pas présenté de retard à l'infection.

Hugo BERG (1925) débarrasse de leurs trypanosomes des bœufs spontanément infectés de *Tryp. congolense* par 5 doses de 4 gr. de 205 B-309 F et 1 gr. d'émétique, administrées 1 jour sur 2, par voie intraveineuse.

VAN DER ELST et MISSAL (1930) traitent des bœufs pendant 2 jours consécutifs par 5 gr. de Moranyl et 1 gr. d'émétique (voie intraveineuse). Les trypanosomes disparaissent 4 h. 1/2 après l'injection. Pour avoir une guérison définitive, il faudrait recommencer les injections un mois après.

Les études expérimentales dans ce domaines ont principalement été poursuivies par LAUNOY, NICOLLE et M^{lle} PRIEUR (1931) à qui l'on doit des recherches précises sur l'action synergique du 205 B-309 F et des composés organiques d'*antimoine* sur la souris. Les dérivés trivalents de l'antimoine : antimoine thioglycollate de Na, antimoine trithioglycolamide, antimoine thiosalicylate de Na blanchissent pour quelques jours les animaux infectés par le *Tryp. congolense* mais ne provoquent pas la stérilisation de ceux-ci, au moins pour des doses égales ou inférieures à 50 % de la dose mortelle. Quand on injecte simultanément aux doses indiquées ci-dessus, le 205 B-309 F et les composés de Sb, les stérilisations définitives sont fréquentes. Elles égalent parfois 80 % et plus des animaux infestés. Le Moranyl jouerait le rôle prépondérant et l'antimoine ne ferait que mordancer.

P. NICOLLE (1932) continuant l'étude de ces associations montre que l'on obtient une stérilisation dans 60 %, des cas avec l'émétique d'aniline-205 B-309 F bien que l'émétique d'aniline seul par voie intraveineuse soit sans action. De plus, alors que dans les mélanges antimoniés précédents la dose nécessaire de Moranyl était de 0,004 par souris de 20 gr., on peut ici l'abaisser à 0,002 et même 0,001.

M. LAUNOY (1932) étudiant le mécanisme de ces synergies chimiques trypanocides montre que « le propre de l'action synergique trypanocide réside selon toute vraisemblance dans l'avortement de la formation (si elles ne préexistent pas) dans leur inhibition ou leur destruction (si elles existent déjà) des formes de résistance conduisant une rechute ».

DEUXIÈME PARTIE

CHAPITRE VI

Action thérapeutique des dérivés polyarsenicaux.

De la revue générale qui précède, on a pu conclure que l'on ne connaissait pas, jusqu'ici, de produits arsenicaux présentant une action thérapeutique spécifique sur le *Trypanosoma congolense*. Les différents auteurs semblent s'être préoccupés surtout de poursuivre sur cette espèce l'étude des dérivés qui s'étaient montrés les plus actifs dans le traitement des trypanosomoses humaines ; d'une manière très générale, ils avaient été amenés à concevoir la notion d'une résistance particulière de l'infection à *Tryp. congolense* aux composés arsenicaux.

Par ailleurs, les résultats relativement peu brillants, obtenus avec des agents thérapeutiques appartenant à d'autres séries chimiques, légitimaient des recherches dans le domaine de la chimiothérapie des trypanosomoses africaines bovines, aucune recherche systématique n'ayant été poursuivie jusqu'ici. On a vu que les résultats les plus encourageants dans cette voie étaient dus aux expériences de LAUNOY et ses élèves sur la synergie médicamenteuse entre le 309 F-205 B d'une part et quelques antimonies

ou arsenicaux d'autre part. Ces travaux qui ont eu le mérite de montrer que le *Tryp. congolense* « mordancé », en quelque sorte, par les arsenicaux, devenait sensible au Moranyl, pouvaient faire prévoir l'existence de dérivés appartenant à ce groupe et possédant une action propre.

M. FOURNEAU, M. et M^{me} TRÉFOUËL, BOVET et KOETSCHETT signalent pour la première fois en 1933 que « si jusqu'ici, on ne connaît aucun acide monoarsinique actif contre le *Tryp. congolense* alors que le plus grand nombre agissent sur le Nagana, la plupart des acides polyarsenicaux ont, au contraire, une action nette sur le *Tryp. congolense* tandis qu'ils agissent mal ou pas du tout sur le *Tryp. brucei* ».

M. FOURNEAU nous a proposé de poursuivre systématiquement l'étude de deux séries d'acides diarsenicaux. La première comprend des acides diphényldiarsiniques dérivés de la benzidine, la seconde des acides phényldiarsiniques.

Ces deux séries de produits s'étant montrées très homogènes au point de vue de leur mode d'action et en même temps assez différentes des autres acides phénylarsiniques étudiés, nous grouperons pour éviter les répétitions fastidieuses, toutes les propriétés communes à ces deux séries.

Dix-neuf produits ont été étudiés du point de vue thérapeutique. Dans l'étude de leur action trypanocide sur le *Tryp. congolense* nous avons été amenés à substituer à la technique habituelle, basée sur l'action curative, une technique permettant d'obtenir ce que nous avons appelé l'indice chimiothérapeutique simultané ou I. S. Nous avons recherché la dose minima de chaque produit qui, injectée à l'animal d'expérience au moment de l'inoculation, était susceptible de faire avorter l'infection. Cette technique nous a permis, d'une part, de mettre en évidence la plus légère action thérapeutique de plusieurs séries chimiques nouvelles et d'autre part d'établir (sans être

obligé pour cela d'utiliser un nombre trop élevé d'animaux d'expérience) des comparaisons précises entre les différents termes de ces séries. On trouvera plus loin les raisons qui nous ont obligé à abandonner l'emploi du coefficient habituel basé sur la dose minima curative.

Tous les produits ont été utilisés à l'état de sels de soude.

Les doses indiquées sont rapportées à :

20 gr. de souris,
100 gr. de rat,
1.000 gr. de cobaye,

suivant qu'on traite tel ou tel animal.

CHAPITRE VII

Série de l'acide diphényldiarsinique.

L'acide diphényldiarsinique et quelques-uns de ses dérivés ont déjà été préparés par E. HALL (1924), W.-W. BAUER et R. ADAMS (1924) ; E. FOURNEAU (1925) est le seul à avoir publié les résultats des essais, sur les trypanosomes, de ces produits.

Dans son rapport à la Conférence internationale de la Chimie à Bucarest, M. FOURNEAU a montré que l'introduction d'une deuxième fonction acide arsinique dans la molécule de l'acide 4-diphénylarsinique diminuait la toxicité dans de remarquables proportions (la dose maxima tolérée passait de 0,003-0,004 à 0,012-0,015) et faisait apparaître des propriétés trypanocides nettes sur le Nagana murin, quoique le coefficient chimiothérapeutique restât inférieur à 1.

A la suite de ces premiers essais, M. KOETSCHETT a entrepris dans le laboratoire de M. FOURNEAU la synthèse d'une série d'acides diphénylarsiniques nouveaux. Ce sont les échantillons aimablement mis à notre disposition qui ont servi aux essais reproduits ici.

Produit 358 F.

ACIDE 4-4' DIPHÉNYLDIARSINIQUE



réparation. — Décomposition du tétrazoïque de la benzidine par l'arsénite de soude.

SOURIS

TOXICITÉ :

0,015	2 sur 2 mortes
0,010	2 sur 5 mortes
0,005	survie presque constante
D. M. T. (Dose maxima tolérée) ..	0,005
D. Tx. (Dose toxique)	0,015

ACTION :

Tr. congolense : nulle.

Tr. brucei : faible, tardive, sans stérilisation définitive.

Produit 727 F.

ACIDE 2 AMINO 4-4' DIPHÉNYLDIARSINIQUE



réparation. — Nitration de sulfate de benzidine.

— Décomposition du tétrazoïque de la 2-nitrobenzidine par l'arsénite de soude.

— Réduction de l'acide 2 nitro diphényl 4-4' diarsinique par le sulfate de fer et la soude.

SOURIS

TOXICITÉ :

0,100	5 sur 5 survies
0,150	3 sur 5 mortes
D. M. T.	0,100
D. Tx.	0,150

ACTION :

Tr. congolense.

Traitement curatif.

Dose	0,050
Nombre de souris traitées	5
Rechute	2 le 6 ^e jour 2 le 7 ^e jour
Guérison	1

Traitement préventif.

Dose	0,025
Nombre de souris traitées	5
Retard à l'infection	1 de 2 jours 3 de 4 jours
Absence d'infection	1
Dose	0,035
Nombre de souris traitées	6
Absence d'infection	6
Dose	0,050
Nombre de souris traitées	5
Absence d'infection	5

$$\text{I. S.} = \frac{\text{Dose maxima tolérée}}{\text{Dose stérilisante préventive}} = \frac{0,100}{0,035} = 3$$

Traitement préventif par voie buccale.

0,100 aucune action

Tr. brucei : aucune action curative.

RAT

TOXICITÉ :

D. M. T. 0,100

ACTION :

Traitement curatif.

Doses = 0,050 pas d'arrêt de l'infection
0,100..... 2 rats traités
2 rechutes après 6 jours.

COBAYE

TOXICITÉ :

D. M. T. 0,500

ACTION :

Traitement curatif.

Dose = 0,500 3 cobayes traités
1 rechute après 5 jours
1 rechute après 10 jours
1 guérison.

Dérivé acétylé du 727 F.



Préparation. — Acétylation par l'anhydride acétique de l'acide
2 aminodiphényl 4-4' diarsinique.

SOURIS

TOXICITÉ :

0,150	2 sur 2 mortes
0,100	2 sur 4 mortes
0,075	3 sur 3 survies
D. M. T.	0,075
D. Tx.....	0,150

ACTION :

Tr. congolense.

Traitement curatif.

Dose	0,050
Souris traitées	2
Rechutes	1 le 3 ^e jour
	1 le 5 ^e jour

Dose	0,100
Souris traitées.....	2
Rechutes	2 le 6 ^e jour

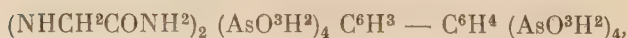
Traitement préventif.

Dose	0,050
Souris traitées	3
Retard à l'infection	2 de 6 jours
Absence d'infection	1

Tr. brucei : aucune action curative.

Produit 820 F.

TRYPARSAMIDE DU 277 F



Préparation. — Action de la chloracétamide sur le sel de soude de l'acide 2-aminodiphényl 4-4' diarsinique.

SOURIS

TOXICITÉ :

0,150	2 sur 2 mortes
0,100	4 sur 5 survies
0,050	2 sur 2 survies
D. M. T.	0,100
D. Tx.....	0,150

ACTION :

Tr. congolense.

Traitement curatif.

Dose	0,050
Souris traitées	3

2 souris : diminution du nombre des parasites, sans stérilisation définitive.

1 souris : un jour sans parasite.

Traitement préventif.

Dose	0,020
Souris traitées	2
Retard à l'infection	1 sans retard 1 avec 2 jours

Dose	0,050
Souris traitées	4
Retard à l'infection	2 avec 4 jours
Absence d'infection	2

Dose	0,100
Souris traitées	6
Retard à l'infection	2 avec 4 jours 1 avec 7 jours

Absence d'infection	3
à 0,050 50 % de guérison.....	2/4
à 0,100 50 % de guérison.....	3/6

Tryp. brucei : aucune action curative.

Produit 741 F.

ACIDE 2 OXY 4-4' DIPHÉNYLDIARSINIQUE



Préparation. — Décomposition en solution sulfurique par la chaleur du diazoïque de l'acide 2-aminodiphényl 4-4' diarsinique.

SOURIS

TOXICITÉ :

0,070	5 sur 6 survies
0,100	2 sur 2 mortes
D. M. T.	0,070
D. Tx.....	0,100

ACTION :

Tr. congolense.

Traitement curatif.

Dose	0,020
Souris traitées	5
Rechutes	1 le 3 ^e jour
	1 le 4 ^e jour
	2 le 5 ^e jour
	1 le 6 ^e jour
Guérison	néant
Dose	0,035
Souris traitées	23
Rechutes	3 le 4 ^e jour
	3 le 6 ^e jour
	1 le 7 ^e jour
	1 le 8 ^e jour
	5 le 9 ^e jour
	2 le 12 ^e jour
	1 le 17 ^e jour

Guérisons : 7 (souris peu infectées).

Dose	0,050
Souris traitées	18
Rechutes	6 le 7 ^e jour 2 le 9 ^e jour
Guérisons : 10 (souris peu infectées).	
à 0,035 guérison	33 %
0,050 guérison	55 %

Traitement préventif.

Dose	0,020
Souris traitées	9
Retard à l'infection	2 avec 5 jours
Absence d'infection	7

Dose	0,035
Souris traitées	7
Retard à l'infection	0
Absence d'infection	7

Dose	0,050
Souris traitées	10
Retard à l'infection	0
Absence d'infection	10

à 0,020	75 % d'absence d'infection
0,035	100 %
0,050	100 %

I. S. = 2

Traitement préventif par voie buccale.

0,200	sans action
0,100	—

Tr. brucei : faible action curative, guérisons exceptionnelles : 1 sur 7.

RAT

TOXICITÉ :

0,150 3 sur 3 morts

ACTION :

Traitement curatif.

Dose = 0,015 sans action

Dose = 0,050 rechute le 10^e jour
mort le 20^e jour

Dose = 0,100 rechute le 10^e jour
mort le 30^e jour

Pour chaque dose de produit, deux témoins ont été suivis qui sont morts en 10 jours. On a donc une survie prolongée.

COBAYE

Traitement curatif.

Dose = 0,500 rechute le 6^e jour
mort le 10^e jour

Produit 682 F.

ACIDE 3-3' DIAMINO 4-4' DIPHÉNYLDIARSINIQUE



Préparation. — Diacétylation de la benzidine.

— Nitration.

— Désacétylation.

— Décomposition par l'arsénite de soude du tétrazoïque de la 3-3' dinitrobenzidine.

— Réduction par le sulfate de fer e. la soude de l'acide 3-3' dinitrodiphényl 4-4' diarsinique.

SOURIS

TOXICITÉ :

0,050	10 sur 10 survies
0,070	4 sur 5 survies
0,100	4 sur 5 mortes
D. M. T.	0,070
D. Tx.	0,100

ACTION :

Tr. congolense.

Traitement curatif.

Dose	0,020
Souris traitées	3
Rechutes	2 après 7 jours 1 après 9 jours
Guérison	néant
Dose	0,035
Souris traitées	2
Rechutes	2 après 8 jours
Guérison	néant
Dose	0,050
Souris traitées	7
Rechutes	3 après 9 jours
Guérison	4 souris peu infectées

Traitement préventif.

Dose	0,020
Souris traitées	3
Retard à l'infection	1 avec 3 jours 1 avec 6 jours
Absence d'infection	1

1 souris traitée par une dose de 0,025 prend l'infection avec un retard de 8 jours et ne meurt que le 120^e jour.

Dose	0,035
Souris traitées	5
Retard d'infection	néant
Absence d'infection	5

Dose	0,050
Souris traitées	4
Absence d'infection	4

I. S. = 2

Tr. brucei : très faible action curative.

RAT

TOXICITÉ :

D. M. T. 0,150 — 0,200

ACTION :

Traitement curatif.

0,050	rechute le 10 ^e jour
0,100	3 rats traités
2 rechutes le 10 ^e	morts le 32 ^e jour
1 rechute le 13 ^e	mort le 58 ^e jour
0,150....	2 rats traités
	1 rat guéri
	1 mort sans parasites le 15 ^e jour
0,200....	3 rats traités
	2 morts sans parasites le 3 ^e et le 14 ^e jour
	1 rechute le 10 ^e jour

Survie prolongée : type d'infection chronique.

COBAYE

TOXICITÉ :

D. M. T.	0,400
D. Tx.....	0,500 (mort en 7 j.)

Traitement curatif.

ACTION :

0,300	rechute le 11 ^e jour
0,400	rechute le 10 ^e jour

Produit 817 F.

DÉRIVÉ ACÉTYLÉ DU 682 F.



Préparation. — Diacétylation de l'acide 3-3' diaminodiphényl 4-4' diarsinique.

SOURIS

TOXICITÉ :

D. M. T.	0,010
D. Tx.....	0,015

ACTION :

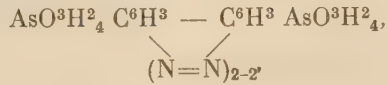
Tr. congolense.

0,010	traitement préventif sans action
0,010	traitement curatif : action très faible, les parasites diminuent mais ne disparaissent pas complètement du sang périphérique.

Tr. brucei : sans action curative.

Produit 753 F.

ACIDE 2-2' PHÉNAZONE 4-4' DIARSINIQUE



Préparation. — Nitration du sulfate de benzidine.

— Décomposition par l'arsénite de soude du tétrazoïque de la 2-2' dinitrobenzidine.

— Réduction par le sulfate de fer et la soude de l'acide 2-2' dinitrodiphényl 4-4' diarsinique.

SOURIS

TOXICITÉ :

0,050	5 sur 6 mortes
0,030	4 sur 4 survies
D. M. T.	0,030
D. Tx.	0,050

ACTION :

Tr. congolense.

Traitement curatif.

Dose	0,020
Une souris traitée.....	rechute le 5 ^e jour.

Traitement préventif.

Dose	0,020
Souris traitées	3
Action.....	nulle
Dose	0,035
Souris traitées	4
Retard à l'infection	2 avec 3 jours
Absence d'infection.....	2

Dose	0,050
Souris traitées	2
Absence d'infection	1
Morte de toxicité	1

Tr. brucei aucune action curative.

Produit 739 F.

ACIDE 3-3' DIOXY 4-4' DIPHÉNYLDIARSINIQUE



Préparation. — Décomposition par la chaleur en milieu sulfurique du tétrazoïque de l'acide 3-3' diaminodiphényl 4-4' diarsinique.

SOURIS

TOXICITÉ :

D. M. T.	0,005
D. Tx.	0,010

ACTION :

Tr. congolense : traitement curatif : aucune action.
 traitement préventif :
 avec 0,005.. retard d'infection de 2 jours.

Tr. brucei : aucune action curative.

Produit 807 F.

ACIDE 2 OXY 5 AMINO 4-4' DIPHÉNYLDIARSINIQUE



Préparation. — Nitration de l'acide 2-oxydiphényl 4-4' diarsinique
 — Réduction par le sulfate de fer et la soude de l'acide
 2 oxy 5-nitro 4-4' diphényldiarsinique.

SOURIS

TOXICITÉ :

0,075	normales
0,100	4 sur 6 survies
0,150	2 sur 2 mortes
D. M. T.	0,100
D. Tx.	0,150

ACTION :

Tr. congolense.

Traitement curatif.

Dose	0,020
Souris traitées	2
Rechutes	1 le 5 ^e jour 1 le 7 ^e jour
Dose	0,035
Souris traitées	3
Rechutes	2 le 6 ^e jour 1 le 8 ^e jour
Dose	0,050
Souris traitées	7
Rechutes	2 le 8 ^e jour 2 le 12 ^e jour
Guérison	3
Dose	0,100
Souris traitées	6
Rechutes	3 le 6 ^e jour 1 le 11 ^e jour
Guérison	2

Traitement préventif.

Dose	0,020
Souris traitées	6
Retard à l'infection	2 sans retard 1 avec 7 jours
Absence d'infection	3

Dose	0,035
Souris traitées	4
Absence d'infection	4

Dose	0,050
Souris traitées	3
Absence d'infection	3

I. S. = 3

Tr. brucei : aucune action curative.

RAT

TOXICITÉ :

D. M. T. 0,100

ACTION :

Traitement curatif.

0,050

2 rats traités faible action

0,100

1 rat traité rechute après 7 jours

CHAPITRE VIII

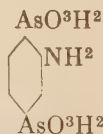
Série de l'acide phényldiarsinique.

Les acides phényldiarsiniques qui suivent ont été préparés dans le laboratoire de M. FOURNEAU par M. et M^{me} TRÉFOUËL qui ont bien voulu nous confier les échantillons nécessaires à nos essais thérapeutiques.

Les acides ortho, méta et paraphényldiarsiniques ont été essayés et se sont montrés sans action à la fois sur le *Tryp. congolense* et sur le *Tryp. brucei*. Ils sont d'ailleurs relativement toxiques par rapport aux autres termes de la série et ne sont tolérés qu'à la dose de 0,005.

Produit 800 F.

ACIDE 2 AMINOPHÉNYLDIARSINIQUE 1-4



Préparation. — Dérivé oxalylé de l'acide 4-aminophénylarsinique.

- Nitration.
- Désoxalylation.
- Décomposition par l'arsénite de soude du sel de diazonium de l'acide 2-nitro 4 aminophénylarsinique (réaction de Bart).
- Réduction par le sulfate de fer et la soude de l'acide 2 nitrophényl 1-4 diarsinique.

SOURIS

TOXICITÉ :

0,100	2 sur 2 mortes
0,050	2 sur 4 mortes
0,040	3 sur 4 survies
D. M. T.	0,040
D. Tx.	0,100

ACTION :

Tr. congolense.

Traitement curatif.

0,020 très faible action
2 souris traitées : diminution du nombre de trypanosomes

Tr. brucei : aucune action curative.

Produit 801 F.

ACIDE 4 AMINOPHÉNYLDIARSINIQUE 1-2



- Préparation.** — Réaction de Bart sur l'orthonitraniline.
— Réduction de l'acide 2-nitrophénylarsinique.
— Acétylation de l'acide 2 aminophénylarsinique.
— Nitration de l'acide 2 acétylaminophénylarsinique.
— Désacétylation.
— Réaction de Bart sur l'acide 2-amino 4-nitro phénylarsinique.
— Réduction de l'acide 4 nitrophényl 1-2 diarsinique.

SOURIS

TOXICITÉ :

0,015	2 sur 2 mortes
0,010	5 sur 6 survies
0,005	2 sur 2 survies
D. M. T.	0,010
D. Tx.	0,015

ACTION :

Tr. congolense.

Traitement curatif.

Dose	0,005
Souris traitées	9
Rechutes	2 le 5 ^e jour 7 le 7 ^e jour
Guérison	néant
Dose	0,0075
Souris traitées	4
Rechutes	1 le 10 ^e jour
Guérison	3
Dose	0,010
Souris traitées	11
Rechutes	3 le 6 ^e jour
Guérison	6 (2 mortes toxicité)

Traitement préventif.

Dose	0,002
Souris traitées	2
Retard à l'infection	2 avec 6 jours
Dose	0,0035
Souris traitées	2
Retard à l'infection	1 avec 6 jours
Absence d'infection	1
Dose	0,005
Souris traitées	5
Retard à l'infection	néant
Absence d'infection	5
I. S. =	2

Traitement préventif par voie buccale.

Dose	0,020
Souris traitées	2
Retard	1 de 5 jours 1 de 12 jours

Dose	0,035
Souris traitées	2
Absence d'infection	2
Dose	0,050
Souris traitées	3
Absence d'infection	3

Tr. brucei : légère action curative.

RAT

TOXICITÉ :

0,030	mort
0,020	2 sur 2 morts

ACTION :

Traitement curatif.

Dose : 0,005	légère action
0,010	rechute le 8 ^e jour
0,015	1 mort sans parasite
	1 rechute le 4 ^e jour
0,020	2 mortes sans paras.

COBAYE

TOXICITÉ :

0,150	mort
-------------	------

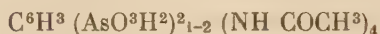
ACTION :

Traitement curatif.

0,100	rechute le 11 ^e jour
-------------	---------------------------------

Produit 847 F.

DÉRIVÉ ACÉTYLÉ DU 801 F



Préparation. — Acétylation du sel de soude de l'acide 4-amino-phényl 1-2 diarsinique.

SOURIS

TOXICITÉ :

0,030	2 sur 2 mortes
0,020	1 sur 2 mortes

ACTION :

Tr. congolense.

Traitement préventif.

Dose : 0,020	1 à 2 j. de retard à l'infection
0,015	—
0,010	—

Produit 804 F.

ACIDE 4 AMINOPHÉNYLDIARSINIQUE 1-3



Préparation. — Nitration de l'acide phénylarsinique.

- Réduction.
- Oxalylation de l'acide 3 aminophénylarsinique.
- Nitration.
- Désoxylation.
- Réaction de Bart.
- Réduction de l'acide 4-nitrophényl 1-3 diarsinique.

SOURIS

TOXICITÉ :

0,050	3 sur 3 mortes
0,040	1 sur 3 mortes
0,020	3 sur 3 survies
D. M. T.	0,040
D. Tx.	0,050

ACTION :

Tr. congolense.

Traitement curatif.

Dose	0,020
Souris traitées	3
Rechutes	3 avec très légère action

Traitement préventif.

Dose	0,020
Souris traitées	2
Retard à l'infection	1 de 8 jours
	1 morte sans parasites le 15 ^e jour
Dose	0,035
Souris traitées	3
Retard à l'infection	3 de 5 jours

Tr. brucei : aucune action curative.

Produit 805 F.

ACIDE 2 OXYPHÉNYLDIARSINIQUE 1-4



Préparation. — Décomposition en milieu sulfurique dilué du sulfate de diazoïque de l'acide 2-aminophényl 1-4 diarsinique.

SOURIS

TOXICITÉ :

0,010	3 sur 3 mortes
0,005 :	3 sur 3 survies
D. M. T.	0,005
D. Tx.	0,010

ACTION :

Tr. congolense.

Traitement curatif.

Dose	0,005
Souris traitées	3
Rechutes	3 le 2 ^e jour

Traitement préventif.

Dose	0,005
Souris traitées	3
Retard à l'infection	3 de 5 jours

Tr. brucei : aucune action curative.

Produit 806 F.

ACIDE 4 OXYPHÉNYLDIARSINIQUE 1-2



Préparation. — Décomposition en milieu sulfurique dilué du sulfate de diazonium de l'acide 4 aminophényl 1-2 diarsinique.

SOURIS

TOXICITÉ :

0,015	2 sur 2 mortes
0,010	2 sur 3 mortes
0,005	3 sur 6 survies
D. M. T.	0,005 — 0,007
D. Tx.....	0,015

ACTION :

Tr. congolense.

Traitement curatif.

Dose	0,003
Souris traitées	3
Rechutes	3 le 4 ^e jour

Traitement préventif.

Dose	0,003
Souris traitées	3
Retard à l'infection	1 de 13 jours
Absence d'infection	1
Dose	0,005
Souris traitées	3
Retard à l'infection	0
Absence d'infection	3
Dose	0,010
Souris traitées	3
Absence d'infection	1
	2 mortes toxicités sans parasites
0,003	50 % guérison
0,005 — 0,010	100 % guérison
I. S. =	1

Tr. brucei : légère action curative.

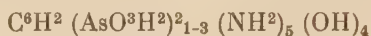
RAT

Traitement curatif.

0,010 rechute le 7^e jour

Produit 815 F.

ACIDE 4 OXY 5 AMINOPHÉNYLDIARSINIQUE 1-3



- Préparation.** — Nitration de l'acide 3 acétylamino-4 oxyphénylarsinique (Stovarsol).
— Désacétylation.
— Réaction de Bart sur l'acide 3 amino 4 oxy 5 nitrophénylarsinique.
— Réduction de l'acide 4 oxy-5 nitrophényl 1-3 diarsinique.

SOURIS

TOXICITÉ :

0,100	4 sur 5 survies
0,150	2 sur 2 mortes
D. M. T.	0,100
D. Tx.	0,150

ACTION :

Tr. congolense.

Traitement curatif.

Dose	0,040
Souris traitées	3
Rechutes	1 sans action
	2 le 3 ^e jour

Dose	0,075
Souris traitées	3
Rechutes	2 le 7 ^e jour
	1 le 10 ^e jour

Traitement préventif.

Dose	0,020
Souris traitées	2
Retard à l'infection	1 de 4 jours
	1 de 6 jours

Dose	0,035
Souris traitées	4
Retard à l'infection	0
Absence d'infection	4

Dose	0,040
Souris traitées	2
Absence d'infection	2

I. S. = 3

Tr. brucei : légère action curative.

COBAYE

Traitement curatif.

0,300 rechute le 5^e jour

Traitement préventif.

0,500 absence d'infection

CHAPITRE IX

Dérivés polyarsénicaux.

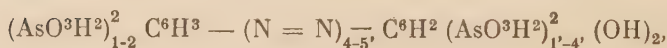
Etant donné les résultats obtenus avec les dérivés diarsénicaux, il était intéressant d'étudier quelques produits tri et tétrarsénicaux. Nous nous sommes adressés à des azoïques : l'un le 891 F résultant de la condensation du 801 F et du 805 F ; l'autre le 898 F provenant de la condensation du 801 F avec l'acide 2 oxy 4 acétylaminophénylarsinique (270 F).

Ce dérivé possède un indice simultanée de 1 ; par contre, le 891 F. possède un indice simultanée de 3 et, fait très intéressant à noter, un indice curatif de 3.

Produit 891 F.

ACIDE PHÉNYLDIARSINIQUE 1-2-AZO-4-5'

PHÉNYL 2' OXYDIARSINIQUE 1' 4'



SOURIS

TOXICITÉ :

0,080	2 sur 2 mortes
0,060	2 sur 2 survies
0,040	2 sur 2 survies
D. M. T.	0,060
D. Tx	0,080

ACTION :

Traitement curatif.

Dose	0,005
Souris traitées	2
Rechutes	2 le 7 ^e jour

Dose	0,010
Souris traitées	2
Rechutes	2 le 9 ^e jour

Dose	0,020
Souris traitées	4
Rechutes	0
Guérisons	4

I. C. = 3

Traitement préventif.

Dose	0,005
Souris traitées	2
Retard à l'infection	2 avec 5 jours

Dose	0,010
Souris traitées	7
Retard à l'infection	3 de 4 jours
Absence d'infection	4

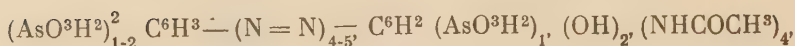
Dose	0,015
Souris traitées	4
Retard à l'infection	2 de 15 jours
Absence d'infection	2

Dose	0,020
Souris traitées	5
Retard à l'infection	0
Absence d'infection	5

I. S. = 3

Produit 898 F.

ACIDE PHÉNYLDIARSINIQUE 1-2 AZO 4-5'
OXY 2' ACÉTYLAMINO 4' PHÉNYLARSINIQUE 1'



SOURIS

TOXICITÉ :

0,050	2 sur 2 survies malades
0,030	2 sur 2 —
0,020	3 sur 3 survies
0,010	2 sur 2 survies

ACTION :

Traitement curatif.

Dose	0,020
Souris traitées	2
Rechutes	2 le 8 ^e jour

Traitement préventif.

Dose	0,001
Souris traitées	2
Retard à l'infection	sans action
Dose	0,005
Souris traitées	2
Retard à l'infection	2 avec 4 jours
Dose	0,010
Souris traitées	3
Retard à l'infection	2 de 5 jours
	1 de 8 jours

Dose	0,020
Souris traitées	4
Retard à l'infection	0
Absence d'infection	4
I. S. =	1

CHAPITRE X

Synergisme du 801 F associé au 205 B-309 F et au p-acétylaminophénylstibinate de soude.

Les résultats particulièrement favorables obtenus avec des associations médicamenteuses dans le traitement de la trypanosomose à *Tryp. congolense*, tant dans la pratique vétérinaire que dans les expériences de laboratoire, nous ont incité à poursuivre quelques essais dans cette voie. Les expériences ont été réalisées chez la souris dans les mêmes conditions que celles décrites précédemment : inoculation du virus par voie intrapéritonéale et simultanément injection du produit par voie sous-cutanée.

Deux groupes d'associations ont principalement retenu notre attention : l'association 801-Moranyl et l'association 801-p-acétylaminophénylstibinate de Na, type d'expériences dont M. LAUNOY et ses élèves ont montré l'intérêt.

I. Association 801-naganol.

Dose de 801	0	0,001	0,0025
Moranyl			
0		0, 0, 0	0, 0, 1, 4, 4
0,001	0, 1, 1, 2, 2	2, 2, 4, 6	5, 5, 7, guérie
0,0025	5, 6, 7	5, 7, 7	guérie, guérie

Chaque chiffre du tableau indique le nombre de jours de retard de l'infection.

Les résultats rapportés en détail dans le tableau I montrent qu'il n'existe pas entre le 801 et le 205 B-309 F une synergie des actions médicamenteuses, comparable à celle constatée par M. LAUNOY entre les arséno et ce même Moranyl.

Nous nous sommes demandés si cet affaiblissement du synergisme provenait pas de ce que le mode d'action était le même pour les deux substances.

Pour vérifier cette hypothèse, dans une seconde série d'expériences nous avons non plus associé le Moranyl et le 801 mais remplacé le Moranyl par le 801 dans l'association (205 B-309 F) p-acétylaminophénylstibinate de Na étudiée par M. LAUNOY, réalisant ainsi une association 801-phénylstibinate.

II. Association

801-p-acétylaminophénylstibinate de Na.

Dose de 801	0	0,001	0,0025
Sel de S5			
0		0, 0, 0	0, 0, 1, 4, 4
0,0005	3, 3, 2, 2	5, 5, g., g.	8, guérie, g., g.
0,001 (1)	5, morte, m.	5, morte, m.	guérie, morte, m.
0,002 (1)	g., m., m.	m., m., m.	g., m., m.

(1) doxe toxique.

Chaque chiffre du tableau indique le nombre de jours de retard de l'infection.

Comme le montrent les résultats rapportés dans le tableau II le 801 et le p-acétylaminophénylstibinate de Na, à l'opposé de ce qui se produit dans l'association précédente, présentent une synergie médicamenteuse importante, semblable à celle que M. LAUNOY a obtenue dans les expériences que nous avons citées dans un chapitre précédent.

Il paraît possible d'appliquer à cette expérience l'explication que M. LAUNOY a proposée dans les cas des associa-

tions (205 B-309 F)-antimoniés : l'antimoine mordancerait les trypanosomes et les rendrait plus sensibles à l'action du 801 comme à celle du Moranyl. Suivant la loi de Bürgi l'on aurait affaire à un synergisme réel provenant de la différence du mode d'action des deux médicaments utilisés. Dans des essais ultérieurs nous avons réalisé l'association du 801 F. et du 741 F. c'est-à-dire de deux dérivés diarsénicaux, en ne constatant aucune exaltation de l'action thérapeutique de ces substances, ce qui semble bien vérifier notre précédente assertion.

En résumé, les expériences d'association entre le 801 et le Moranyl montrent une fois de plus que l'action des médicaments diarsénicaux est d'un type très différent soit de l'action des monoarsénicaux, soit de celle des arsenobenzols, soit encore de celles des antimoniés. Il pourrait au contraire y avoir analogie entre le type d'action des diarsénicaux et celui du 205 B-309 F sur le *Tryp. congolense*.

CHAPITRE XI

Relations entre la constitution chimique des dérivés étudiés et leur activité thérapeutique.

L'étude des dérivés des acides phényldiarsiniques et diphényldiarsiniques a permis de retrouver, sur le *Trypanosoma congolense*, plusieurs des propriétés générales observées déjà pour les acides phénylarsiniques sur le *Trypanosoma brucei*.

L'adjonction d'une fonction amine NH^2 est plutôt favorable, augmentant l'activité trypanocide et diminuant la toxicité des produits.

L'addition d'une fonction oxy OH dans les dérivés de l'acide diphényldiarsinique augmente, de même, l'activité et diminue la toxicité. Mais dans le cas des dérivés de l'acide phényldiarsinique, pour les deux produits étudiés, le 805 F et le 806 F, ce fait ne se vérifie plus. Alors que les dérivés oxy de l'acide phénylarsinique sont respectivement plus intéressants sur le Nagana que les dérivés aminés correspondants, c'est le contraire que l'on constate pour les dérivés de l'acide phényldiarsinique.

Cette contradiction en ce qui concerne les résultats obtenus dans les deux séries s'explique, en partie, si l'on considère le cas des fonctions doubles. L'on peut, en effet, considérer un acide phényldiarsinique comme un acide phénylarsinique simple dont l'une des positions serait

bloquée. On constate alors que si l'introduction d'une seconde fonction aminée dans un acide amino-phénylarsinique est favorable, l'introduction d'une seconde fonction oxy, dans un acide oxyphénylarsinique, est presque toujours disthérapeutique.

L'introduction d'une fonction double mixte NH^2 et OH sur la même molécule améliore l'indice chimiothérapeutique.

Par contre, l'acétylation des dérivés aminés n'a pas amené le résultat favorable constaté pour le dérivé correspondant de l'acide phénylarsinique.

Dans le cas de l'acide phénylarsinique, l'ordre d'intérêt croissant des dérivés à une seule fonction est : ortho, méta, para. Cette règle n'est pas contredite par les expériences faites dans la série de l'acide phényldiarsinique où l'action des 3 dérivés aminés augmente dans l'ordre suivant : 800 F. (où la fonction amino est en position ortho-méta); 804 F. (ortho-para) et 801 F. (méta-para). Il en est de même pour les deux dérivés oxyphényldiarsiniques.

L'introduction d'une seconde fonction acide arsinique dans l'acide phénylarsinique et dans les acides amino-phénylarsiniques a une action désintoxicante nette ; cette action ne se manifeste pas dans les cas des acides oxyphénylarsiniques, dont la toxicité se trouve accrue. Une nouvelle fonction acide arsinique, ajoutée à l'acide phénylarsinique, se trouve ainsi agir d'une manière analogue à une fonction OH . En effet, l'introduction d'une fonction oxy dans l'acide phénylarsinique ou dans les acides amino-phénylarsiniques diminue leur toxicité.

TROISIÈME PARTIE

CHAPITRE XII

Mode d'action des dérivés étudiés sur les infections à *Trypanosoma congolense*.

Infection de la souris.

L'inoculation, à la souris, du *Tryp. congolense*, détermine une infection passablement plus lente que les autres trypanosomoses. Les trypanosomes apparaissent dans le sang au bout de 2 à 7 jours, au lieu d'apparaître le lendemain ou le surlendemain et la survie est de 6 à 20 jours. Les souris, comme nous l'avons vérifié plus haut, prennent d'autant plus vite les parasites qu'elles sont plus jeunes.

Fait paradoxal, alors que les acides polyarsenicaux peuvent ne guérir que lentement les affections aiguës du type Brucei, ils n'exercent d'action curative sur l'infection étudiée que si leur action a été rapide.

Il est possible de guérir des animaux, atteints de Nagana ou Surra, traités par des produits des séries diarsenicales même si leurs parasites ont mis de 24 à 48 heures à disparaître de la circulation, mais l'infection à *Tryp. congolense*

ne peut être enrayée que si les parasites ont disparu entre 12 et 24 heures après le traitement. On peut rapprocher ce fait des expériences de KRÓO sur les difficultés particulières rencontrées au cours des traitements des trypanosomes expérimentales du type chronique.

INFECTION CHRONIQUE A LA SUITE DU TRAITEMENT PAR UNE DOSE INSUFFISANTE POUR ASSURER LA GUÉRISON.

Il arrive parfois, au cours des essais, qu'à la suite d'un traitement par une dose substérilisante, l'infection prenne un caractère chronique. Voici un exemple d'infection consécutive au traitement préventif par une dose de 0,025 de 682 F.

1 ^{er} jour in et traitement		50 ^e jour.....	0
4 ^e jour.....	0	53 ^e jour.....	1/10
8 ^e jour	0	57 ^e jour.....	1
11 ^e jour.....	0	60 ^e jour.....	20
14 ^e jour.....	0	62 ^e jour.....	10
17 ^e jour.....	0	65 ^e jour.....	0
19 ^e jour.....	+	69 ^e jour.....	0
22 ^e jour.....	+	75 ^e jour.....	+
24 ^e jour.....	0	80 ^e jour.....	0
26 ^e jour.....	10	83 ^e jour.....	1/10
28 ^e jour.....	20	91 ^e jour.....	20
33 ^e jour.....	10	98 ^e jour.....	10
36 ^e jour.....	0	105 ^e jour.....	+
40 ^e jour.....	0	117 ^e jour.....	+
43 ^e jour.....	30	120 ^e jour.....	morte

LEUPOLD (1924), LAUNOY et M^{lle} PRIEUR (1930) ont observé des faits analogues en traitant par le 205 B-309 F des souris et des chats infectés de *Tryp. brucei*.

RAPPORT ENTRE LE DEGRÉ DE L'INFECTION SANGUINE ET
L'ACTION CURATIVE DES MÉDICAMENTS. TRAITEMENTS
SIMULTANÉS. ÉTABLISSEMENT DE L'INDICE CHIMIOTHÉ-
RAPEUTIQUE.

Au cours de nos essais, nous avons pu mettre en évidence un phénomène caractéristique et particulier aussi bien à cette série chimique qu'à l'infection à *Tryp. congolense* elle-même. Voici le fait :

Si toutes les souris infectées d'un même lot sont traitées simultanément par une même dose active d'un médicament, on constate qu'il existe une relation très étroite et très régulière entre l'importance de l'infection au moment du traitement, la durée de la stérilisation, la date de la rechute et la possibilité d'une guérison définitive. Plus la souris est infectée au moment du traitement, plus la rechute sanguine est précoce ; au contraire, le pourcentage des guérisons augmente très rapidement à mesure que diminue le nombre des parasites présents au moment où les animaux sont traités.

Voici, à titre d'exemple, les résultats obtenus avec 2 doses de l'acide 2-oxy-4-4' diphényldiarsinique (741 F.).

741 F dose 0,050 :

Nombre de parasites par champ au moment du traitement	Souris traitées	Résultat
1/100	1	guérison
1/50	2	—
1/30	1	—
1/10	2	—
1/5	3	rechute après 6, 7, 9 jours
1/3	1	guérison
2	1	rechute après 7 jours
3	1	rechute après 7 jours
10	1	rechute après 6 jours

De l'examen de ce tableau, il ressort que toutes les souris traitées à moins de $1/5^e$ sont régulièrement guéries et que la rechute est de règle pour les souris traitées à plus de 2 par champ. Si le nombre des trypanosomes est intermédiaire, les guérisons ne sont qu'exceptionnelles.

741 F dose 0,035.

Nombre de parasites par champ au moment du traitement	Souris traitées	Résultat
1/100	2	guérison
1/50	1	—
1/20	1	—
1/15	1	rechute après 10 jours
1/10	1	rechute après 9 jours
1/3	2	rechute après 7 et 6 jour
1/2	1	rechute après 5 jours
1	1	rechute après 6 jours

en groupant les résultats :

1/100 à 1/20	guérison
1/20 à 1/2	rechute après 7 jours
1/2 à 1	rechute après 5-6 jours

On ne peut constater cette action curative fonction du degré d'infection que dans le cas de la souris ; chez le rat ou chez le cobaye rien de semblable n'a lieu. Au point de vue pratique, l'obligation, pour établir un coefficient chimiothérapeutique, d'employer toujours des souris identiquement infectées constitue une réelle difficulté. C'est pour cette raison que nous avons choisi, pour l'étude de ces séries, un coefficient chimiothérapeutique basé, non sur l'action curative, mais sur l'action préventive. Ces indices chimiothérapeutiques simultanés (I. S.), comme nous les appelons, obtenus par la technique déjà décrite, donnent des résultats plus favorables que les indices classiques.

Ce critère, d'ailleurs, est aussi spécifique de l'action sur

le *Tryp. congolense* que celui de l'action curative ; ainsi, l'orsanine, qui est inactive dans le traitement curatif, l'est également dans le traitement préventif.

L'interprétation de ces faits est difficile ; les phénomènes d'immunité ne peuvent ici rien expliquer ; au contraire on devrait constater que plus la lyse des trypanosomes est massive, plus l'immunité est durable. Bornons-nous à suggérer qu'il pourrait se produire au cours de l'évolution de cette maladie chez la souris deux phases successives, correspondant par exemple à la période primaire, sanguine, et à la période secondaire, nerveuse, de la trypanosomose humaine ; les produits étudiés ici n'agiraient alors que sur la période primaire et non sur la période secondaire étant incapables d'atteindre les trypanosomes dans leurs derniers retranchements. Cette hypothèse aurait le mérite d'expliquer pourquoi l'augmentation des doses de médicament est sans influence sur leur action, dans les cas d'infestation aiguë.

Infection du rat et du cobaye.

Les expériences que nous groupons ici ont trait à deux produits qui s'étaient montrés particulièrement efficaces sur la souris. Au contraire, sur le rat les résultats sont peu nets. L'infection qui est toujours aiguë prend très facilement le type chronique à la suite du traitement ; il n'existe pas de relation entre le degré de l'infestation sanguine et le résultat du traitement. On peut obtenir des guérisons aux doses maxima tolérées mais elles sont inconstantes.

Chez le cobaye nous n'avons jamais observé d'évolution chronique après un traitement. Les guérisons obtenues aux doses maxima tolérées sont inconstantes.

Rats traités

18/11 in	18/11 in	18/11 in	25/1 in	20/2 in
25/11 10	25/11 1	25/11 6	1/2 10	8/2 1/10
682 F	682 F	682 F	682 F	682 F
0,050	0,050	0,100	0,150	0,200
26/11 1/4	26/11 0	26/11 0	2/2 0	13/2 0
27/11 1/10	27/11 0	5/12 0	jusqu'au	15/2 0
30/11 3	30/11 0	7/12 +	7/3 0	17/2 0
2/12 mort	2/12 0	9/12 0		19/2 1
	5/12 5	12/12 5		21/2 +
	9/12 20	15/12 10		22/2
	12/12 10	19/1 20		mort
	15/12 10	21/12 5		
	19/12 mort	28/12 5		
		31/12 0		
		4/1 1/5		
		6/1 10		
		20/1 +		
		23/1 mort		

Cobayes traités

8/1 in	12/10 in	8/2 in
12/1 1/50	18/10 1/7	13/2 5
727 F	727 F	727 F
0,300	0,500	0,500
13/1 0	19/1 0	14/2 0
15/1 0	jusqu'au	17/2 0
18/1 5	15/3 0	19/2 10
21/1 30		22/2 20
22/1 mort		24/2 +
		25/2 mort

Le premier chiffre de chaque colonne indique la date, le deuxième le nombre de parasites par champ.

CHAPITRE XIII

Action des acides diarsenicaux sur les infections expérimentales à *Tryp. brucei* (nagana), *Tryp. evansi* (surra), *Tryp. pecaui* (baleri). Rôle de l'immunité au cours du traitement.

Deux caractères distinguent, dès l'abord, le mode d'action des deux séries étudiées de celui des acides phénylarsiniques simples : c'est, d'une part, la lenteur de leur action qui se prolonge pendant un temps relativement considérable et, d'autre part, les variations de leur pouvoir trypanocide suivant les diverses souches de trypanosomes auxquelles on s'adresse. On verra par la suite que ces deux caractères rapprochent les médicaments de ce groupe de certaines matières colorantes trypanocides.

Lenteur de l'action.

Trois ordres de faits mettent en lumière la lenteur et la durée d'action très particulières des acides diarsenicaux sur le *Tryp. brucei* :

1° Alors que les souris traitées par des acides phénylarsiniques (type 270 F par exemple) ne guérissent que si leur sang ne présente plus de parasites le lendemain du traitement, celles traitées par des acides diarsenicaux peu-

vent fort bien conserver des trypanosomes dans la circulation périphérique plus de 48 heures et arriver cependant à la guérison définitive.

2° Il arrive fréquemment, après traitement par des doses limites, que le nombre des parasites sanguins croisse le lendemain et le surlendemain pour ne diminuer que le 3^e jour et que les souris ne soient (momentanément) stérilisées que le 4^e ou le 5^e jour.

3° Des souris peuvent survivre pendant un temps très long, relativement aux témoins, tout en présentant une infection aiguë.

TYPE D'ACTION DES ACIDES DIARSENICAUX.

virus inocul.	nagana in	nagana in	nagana in	nagana in	nagana in	nagana in	nagana in	surra in
------------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	-------------

le lendemain traitement par :

	358 F	358 F	741 F	741 F	741 F	741 F	témoin	682 F
dose	0,005	0,008	0,050	0,050	0,075	0,075		0,050
1 ^{er} jour	5	10	5	2	1/2	5	3	1/10

le lendemain du traitement :

	50	50	+	8	2	10	50	1/4
2 ^e jour								
3 ^e —	+	+	+	8	4	0	morte	0
4 ^e —	0	50	+	1/5	4	0		0
5 ^e —	0	0						
6 ^e —	0	0	+	1/50	0			
7 ^e —	0	0						
8 ^e —	0	0	+	10	2			
9 ^e —	0	0	+					
10 ^e —	1/50	1/50	+	morte	morte			
11 ^e —			morte					
12 ^e —	15	30						
13 ^e —	+	morte						
14 ^e —	morte							

0 jusqu'au 30^e jour

0 jusqu'au 30^e jour

+ signifie : trypanosomes très nombreux dans le champ du microscope.

Action trypanocide.

L'étude approfondie des acides phénylarsiniques (exemple : atoxyl, tryparsamide, orsanine) des arsénoïques et des dérivés bismuthiques a prouvé qu'il existait une étroite parenté entre les trypanosomes *brucei*, *evansi*, *equiperdum*, *pecaudi* et que l'action thérapeutique n'est guère plus différente d'une espèce de trypanosomes à l'autre qu'elle ne l'est d'une souche à l'autre d'une même espèce (KRÓO, 1932 et Miss PEARCE, 1921 ; GIEMSA, 1924 ; LAUNOY, 1928 ; LAUNOY et ENGLER, 1930). Nous avons déjà signalé au contraire la résistance très spéciale du *Trypanosoma congolense* aux arsenicaux connus.

Quelques exemples feront apparaître ici la constance et la particularité des résultats obtenus avec les deux séries d'acides arsenicaux étudiés ; résultats doublement exceptionnels par leur intérêt inattendu sur le *Tryp. evansi* et leur action médiocre sur le *Tryp. brucei*.

Action du 741 F.

0,050 par souris de 20 gr., voie sous-cutanée.

Tryp. brucei

action curative	action lente guérisons exceptionnelles
action préventive	retard 1-2 jours

Tryp. evansi

75 % guérisons, rechutes le 15 ^e jour
retard 5 jours

Action du 682 F (traitement préventif) :

0,050 par souris de 20 gr., voie sous-cutanée.

virus	<i>Tryp.</i> <i>brucei</i>	<i>Tryp.</i> <i>brucei</i>	<i>Tryp.</i> <i>evansi</i>	<i>Tryp.</i> <i>evansi</i>	<i>Tryp.</i> <i>pecaudi</i>	<i>Tryp.</i> <i>pecaudi</i>
1 ^{er} jour inoculation et traitement						
dose	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050
2 ^e jour....	0	0	0	0	0	0
3 ^e —	1/3	1	0	0	5	0
4 ^e —	+	+	0	0	+	0
5 ^e —	morte	morte	0	0	morte	0
6 ^e —			0	0		0
7 ^e —			0	0		1/10
8 ^e —			0	0		+
9 ^e —			0	0		morte
jusqu'au 30 ^e			0	0		

Tr. brucei aucune action

Tr. pecaudi retard moyen environ 2 jours

Tr. evansi guérison.

Dans la série des dérivés de l'acide phényldiarsinique, 2 produits (801 F et 815 F) qui ont un indice chimiothérapeutique simultané I. S. = 2 sur le *Tryp. congolense*, agissent cependant nettement sur l'infection à *Tryp. evansi* amenant quelques guérisons et possèdent aussi une action de courte durée sur l'infection à *Tryp. brucei*.

Un autre dérivé le 806 F, ayant un indice de 1 vis-à-vis du *Tryp. congolense* montre encore une faible action sur le *Tryp. evansi* mais n'agit plus sur le *Tryp. brucei*.

Les 804 F et 805 F faiblement actifs sur l'infection à *Tryp. congolense* sont sans aucune action ni sur le *surra* ni sur le *nagana*.

Ainsi ces deux séries, dans leur ensemble, diffèrent de la série des dérivés de l'acide phénylarsinique simple en ce qu'elles agissent mieux sur l'infection à *Tryp. congolense*

que sur le *nagana* : à l'intérieur d'une même série il existe un parallélisme indubitable entre l'action des différents dérivés sur les différentes espèces de trypanosomes.

Nous obtenons ainsi une nouvelle preuve du caractère particulier de la trypanosomose à *Tryp. congolense* en même temps que la révélation de propriétés très spéciales des acides diarsénicaux à peu près inactifs sur ce *Tryp. brucei* que l'expérience nous avait appris à considérer, jusqu'ici, comme extrêmement sensible à l'action de l'arsenic.

* * *

Il semble difficile d'expliquer les différences d'action des acides polyarsénicaux vis-à-vis des diverses espèces de Trypanosomes : *Tryp. brucei*, *pecaudi*, *evansi*, par des variations de la réceptivité particulière de ces espèces.

Deux raisons, en effet, s'y opposent :

1° Si, comparés aux acides phénylarsiniques, les polyarsénicaux possèdent une spécialisation plus poussée de la relation chimio-récepteur-médicament vis-à-vis des *Tryp. brucei* et *evansi*, ils sont, à d'autres égards, moins spécifiques qu'eux puisqu'ils agissent en outre sur le *Tryp. congolense*.

2° Au point de vue pharmacologique les *Tryp. evansi* et *pecaudi* se sont montrés très voisins l'un de l'autre au cours des essais tandis qu'au point de vue zoologique les *Tryp. evansi* et *brucei* appartiennent à un même groupe d'espèces et que le *Tryp. pecaudi* forme un groupe systématiquement aberrant, il n'y aurait pas de parallélisme entre les affinités pharmacologiques et les parentés zoologiques.

Nous avons alors essayé de rattacher ces résultats si discordants aux propriétés biologiques des diverses races de trypanosomes. On sait qu'il peut exister un grand nombre

de souches différentes d'une même espèce de trypanosomes dont les réactions pharmacologiques diffèrent en même temps que certaines de leurs propriétés biologiques.

Nous avons tenté d'expliquer les différences de réactions de nos souches par l'étude de deux propriétés particulières :

1^o le caractère soit aigu, soit chronique de l'infection provoquée par chacune des espèces de trypanosomes ;

2^o la valeur antigène des différentes souches de trypanosomes expérimentées.

Le premier de ces critères ne nous a donné aucun résultat, il n'y a pas de parallélisme entre la rapidité de l'évolution morbide et l'efficacité du traitement par les dérivés étudiés ici.

Il n'en est pas de même pour le second critère : on sait qu'une souris atteinte de trypanosomose, puis guérie par un médicament quelconque, présente, à l'égard de la même race de trypanosomes, une immunité de durée variable. Or, les différentes espèces de trypanosomes ou les différentes races d'une même espèce peuvent donner naissance chez un même animal de laboratoire, la souris par exemple, à des phénomènes d'immunité d'intensité très variable ; on dit que ces différentes souches présentent des « valeurs antigènes » différentes puisque la lyse de leurs trypanosomes dans l'organisme fait apparaître dans celui-ci des anticorps d'efficacité variable.

KRÓO (1932) a montré dans un cas particulier, celui des souches résistantes, l'importance que pouvaient avoir ces phénomènes d'immunité au cours du traitement par des agents chimiothérapeutiques.

D'autre part, l'on a déjà vu plus haut que la lenteur de l'action trypanocide des agents des deux séries chimiques étudiées ici (les souris présentent des infections chroniques de très longue durée et des améliorations lentes à apparaître) montrent d'une façon indubitable le rôle joué par

l'organisme de l'hôte lui-même, c'est-à-dire par ses réactions d'immunité, dans l'action curative médicamenteuse. A propos des infections à *Tryp. congolense* nous en avons vu un exemple caractéristique : celui d'une souris infectée pendant 3 mois et demi et présentant alternativement 5 périodes d'infection et de stérilisation.

L'expérience a montré pour les 3 affections *nagana*, *surra* et *baleri* un parallélisme très satisfaisant entre leur sensibilité aux dérivés diarsénicaux et leur valeur antigène. La technique utilisée pour se rendre compte de cette dernière est celle employée précédemment par KRÖO : inoculation, apparition des parasites, traitement par un médicament sûrement stérilisant, puis, huit jours après, réinoculation par une souche identique de trypanosomes. Le retard dans l'apparition des parasites à la suite de cette réinoculation exprime l'immunité que possède la souris vis-à-vis de la souche considérée : elle est proportionnelle à la valeur antigène de cette souche.

Ce retard a été de 1,5 jours pour la souche de *Tryp. brucei*, de 5 jours pour *Tryp. evansi* et de 3 jours pour *Tryp. pecaui*, les deux dernières espèces ont seules donné des stérilisations dans quelques cas exceptionnels.

CHAPITRE XIV

Comparaison entre l'action des diarsenicaux et l'action des médicaments trypanocides appartenant à d'autres séries (orsanine, colorants).

Par la lenteur de leur action sur le *Tryp. brucei*, *evansi*, *pecaudi*, par la formation d'infections chroniques à la suite du traitement de ces affections, telles qu'elles ont été rapportées plus haut, les dérivés étudiés se rapprochent d'autres médicaments connus par la lenteur de leur élimination ou par leur poids moléculaire élevé comme la parafuchsine (ROEHL), le bismuth (GIEMSA), le 205 B-309 F et le 3663 de SCHNITZER et SILBERSTEIN (2-diéthyl-amino-propyl-oxy-9-aminoacridine) ce dernier exemple étant particulièrement démonstratif, car il s'agit d'un corps tout à fait exceptionnel à ce point de vue lorsqu'on le compare aux dérivés voisins.

Des produits qui viennent d'être cités, seul le 205 B-309 F a été beaucoup expérimenté dans le cas d'affections à *Tryp. congolense*. De même que les dérivés que nous avons étudiés, il s'est montré efficace. L'essai des dérivés bismuthiques, de la parafuschine et de certains dérivés de l'acridine pourrait être intéressant à poursuivre au point de vue de la médication des infections à *Tryp. congolense*.

Une remarque de SCHNITZER et SILBERSTEIN (1928) dans leur étude sur les dérivés acridiniques mérite d'être citée ;

à propos du produit 3663 (voir plus haut), le seul, de leur série de 87 produits, à posséder une action lente et prolongée, ces auteurs mentionnent le fait que nous avons retrouvé dans cette série de diarsénicaux que ce médicament possède une action qui diffère notablement suivant la race de trypanosomes expérimentée, plusieurs souches de *Tryp. brucei* de différentes provenances ayant été comparées.

Quelques-unes des propriétés propres aux médicaments étudiés peuvent être résumées de la façon qui suit et qui montre les relations et les différences qui relient ces produits avec les médicaments dérivés de l'acide phénylarsinique d'une part et d'autre part au 205 Bayer-309 Fourneau pris comme type de médicaments trypanocides à poids moléculaire élevé genre colorants.

	Orsanine —	741 F —	309 F —
<i>Tr. brucei</i> , type d'action.....	action rapide	action lente	action lente
Comparaison entre les différentes espèces (<i>Tr. brucei</i> , <i>evansi</i> , <i>pecaudi</i>)	action constante	act. variable	action constante
<i>Tr. congolense</i> action.....	inactif	actif	actif
Action comparée à celle exercée sur le <i>Tr. brucei</i>	—	plus actif	moins actif
Type d'action.....	—	action rapide	action lente
Action en fonction du degré d'infestation au moment du traitement.	—	fonction	non fonction

CHAPITRE XV

Vitesse d'élimination rénale chez le lapin. Comparaison entre le 801 F et l'orsanine sodique.

Etant donné l'action lente et prolongée qu'exercent les acides polyarsénicaux dans les affections à trypanosomes, il nous a semblé intéressant d'étudier la vitesse d'élimination de ces acides et de la comparer à celle d'un dérivé mono-arsinique. Nous nous sommes adressés pour cela au 801 F et à l'orsanine sodique (270 F).

Pour le dosage de l'arsenic dans les urines nous avons employé un comparateur photoélectrique, comparateur différentiel à diaphragme décrit par LESURE et ses collaborateurs, en lui apportant quelques modifications.

Les deux pinces lumineuses émanent d'une seule lampe de phares d'automobiles de 6 à 12 volts dont le faisceau est partagé en deux au moyen de prismes à réflexion totale. Si le secteur est suffisamment stable on peut alimenter la lampe au moyen d'un petit transformateur de bonne qualité, ce qui permet de se dispenser d'accumulateur. Nous avons, de plus, adjoint au système optique un obturateur permettant de laisser passer la lumière pendant le temps strictement nécessaire aux mesures afin d'éviter la fatigue des cellules sans éteindre la lampe, ce qui permet à cette dernière de conserver son équilibre lumineux. Les mesures sont faites en lumière monochromatique bleue.

La réaction colorée que nous avons employée est celle de Bougault, le réactif étant préparé suivant la technique décrite par son auteur. Les mesures sont faites dans des cuves rectangulaires à faces parallèles, l'épaisseur de la couche liquide étant de 10mm. environ. L'étalonnage de l'appareil est pratiqué au moyen de solutions titrées d'acide arsénique de 2 à 12 mgr. d'arsenic par litre. Nous nous sommes arrêtés à cette teneur maxima, une plus grande

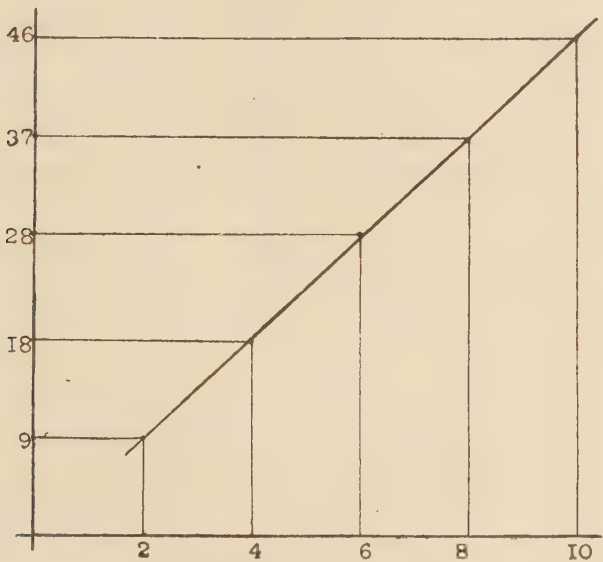


FIG. I. — Courbe d'étalonnage du comparateur photo-électrique.

concentration déterminant une floculation qui fausse la lecture. Nous employons les proportions suivantes : 3 cmc. de liquide à doser pour 5 cmc. de réactif de Bougault, ce mélange étant chauffé 1/2 heure dans l'eau bouillante.

Nous avons établi le graphique ci-dessus (fig. I) en portant en ordonnées les divisions du diaphragme et en abscisses la teneur en arsenic (mgr. par litre). Ayant étalonné l'appareil à plusieurs reprises, nous avons toujours

obtenu une droite parallèle à la droite ci-contre mais plus ou moins déplacée. Nous pensons que la très grande sensibilité de la cellule photo-électrique met en évidence de très faibles variations dans l'intensité de la coloration obtenue, intensité qui semble être en rapport avec le degré de fraîcheur du réactif. Il est donc nécessaire de déterminer chaque fois deux points de la droite. Un essai préliminaire fixera sur les quantités de matière à détruire, quantités qui sont fonction de la teneur en arsenic.

Nous avons injecté sous la peau de quatre lapins une solution de 801 F. contenant 0 gr. 050 par kgr. d'animal et à quatre autres lapins une solution de 270 F. contenant une dose correspondante en arsenic par kgr. Les urines ont été recueillies pendant les trois jours qui suivirent cette injection.

Avant de soumettre ces urines à l'action du réactif de Bougault, il a fallu détruire les matières organiques. La méthode que nous avons employée est la méthode nitrosulfurique. Nous savions que pour avoir une bonne destruction sans perte sensible d'arsenic nous devons être toujours en milieu très oxydant. Cela nous a amenés à construire l'appareil dont le dessin est ci-joint (fig. II) et qui nous a donné d'excellents résultats tant par la rapidité de l'opération que par l'économie réalisée sur la quantité d'acide nitrique employée.

20 cmc. d'urine sont mis dans le matras de Kjeldahl avec 10 cmc. d'acide nitrique à 48° type Congrès 1922. Après réduction au tiers du liquide, on ajoute 2 cmc. d'acide sulfurique à 66° pur (G. BERTRAND). On place l'ampoule remplie d'acide nitrique et on porte à l'ébullition. L'acide nitrique contenu dans le Kjeldahl condensé par la colonne de Vigreux distille et retombe sur l'acide sulfurique bouillant. Nous avons alors un mélange très oxydant et la destruction se fait rapidement. Au cas où la quantité d'acide nitrique ne serait pas suffisante l'ampoule permet

d'en faire tomber goutte à goutte une petite quantité supplémentaire sans craindre les pertes par projections.

Lorsque le liquide est devenu incolore, on laisse refroidir, on reprend par 20 cmc. d'eau environ que l'on évapore pour chasser les dernières vapeurs nitreuses. On refroidit à nouveau et on complète à 20 cmc. dans un ballon jaugé.

Pour le dosage on prépare : 1° un tube de liquide destiné

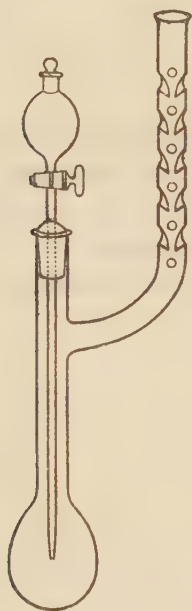


FIG. II.

Appareil pour la destruction
nitrosulfurique.

à déterminer le zéro du comparateur contenant 6 cmc. de solution d'acide sulfurique à 10 % en volume et 10 cmc. de réactif de Bougault ; 2° deux tubes étalons destinés à fixer la position de la droite (voir plus haut) à partir de solutions contenant 4 et 10 mgr. par litre ; 3° la série des tubes contenant les liquides de destruction à doser. Les mesures sont faites à 15° en encadrant chaque mesure par deux mesures de zéro. Pour cela, le dispositif le plus commode consiste à avoir trois cuves dont deux sont

remplies du liquide pour le zéro et la troisième du liquide à doser.

Les résultats obtenus figurent dans le tableau suivant :

Produit reçu	1 ^{er} lapin 801 F	2 ^e lapin 801 F	3 ^e lapin 801 F	4 ^e lapin 801 F	5 ^e lapin 270 F	6 ^e lapin 270 F	7 ^e lapin 270 F	8 ^e lapin 270 F
Arsenic reçu en								
mgr.	43	33	54	44	40	31	47	55
Quantité d'As éli-								
minée en mgr..	12	14	23	15	12	22	30	31
Prop. %.....	28 %	42 %	42 %	34 %	33 %	70 %	63 %	56 %
Moyenne.....		36 %				55 %		

Il existerait donc entre la vitesse d'élimination des deux substances considérées un écart appréciable. L'élimination du 801 F semble être moins rapide que celle de l'orsanine et cette lenteur est peut-être responsable du type particulier d'action thérapeutique de cette substance.

Conclusions.

I. — Le *Trypanosoma congolense*, qui provoque une infection sanguine chez les animaux domestiques de l'Afrique Centrale, se laisse facilement distinguer des autres trypanosomes, à la fois par ses caractères morphologiques et par sa susceptibilité particulière aux agents médicamenteux.

Dans une première partie de notre travail nous avons tenté de dégager des indications puisées dans la littérature les caractères morphologiques spécifiques de cette espèce et sa situation par rapport à l'ensemble des trypanosomes d'une part, la pathogénie et l'épidémiologie de cette affection d'autre part.

II. — Nous étant proposé d'envisager ici l'action curative sur le *Tryp. congolense* de différents dérivés, nous avons étudié les modalités de l'infection sur les animaux de laboratoire, de la souche de M. le Professeur RODHAIN que nous devons à l'obligeance de M. le Professeur LAUNOY.

III. — La chimiothérapie des infections à *Tryp. congolense* a été l'objet d'études assez nombreuses poursuivies surtout en Afrique même sur des animaux infectés présentant simultanément plusieurs espèces de parasites.

De l'ensemble des travaux que nous avons passés en revue, on peut conclure que l'infection à *Tryp. congolense*

se montre par rapport aux autres trypanosomoses relativement très peu sensible à l'action thérapeutique des arsenicaux, plus sensible vis-à-vis des antimoniés, de certains colorants et du 205 B-309 F ; jusqu'à présent la médication de choix semblait être une association de composés stibiés et de moranyl.

IV. — Les recherches de M. FOURNEAU et de ses collaborateurs ayant montré que le *Tryp. congolense* était particulièrement sensible à l'action des acides polyarsénicaux, nous avons repris l'étude détaillée de dérivés d'acides diarsénicaux préparés dans son laboratoire.

a) Les acides diphényldiarsiniques dérivés de la benzidine.

b) Les acides phényldiarsiniques.

19 produits ont été étudiés au point de vue thérapeutique. Parmi ceux-ci :

L'acide 2-amino-4-4' diphényldiarsinique (727 F)

I. S. = 3.

L'acide 3-oxy-4-4' diphényldiarsinique (741 F)

I. S. = 2.

L'acide 3-3' diamino-4-4' diphényldiarsinique (682 F)

I. S. = 2.

L'acide 2-oxy-5-amino-4-4' diphényldiarsinique (807 F)

I. S. = 3.

L'acide 4-amino-phényldiarsinique 1-2 (801 F.) I. S. = 2.

L'acide 4-oxy-5-aminophényldiarsinique 1-3 (815 F)

I. S. = 3.

ont présenté une forte action sur le *Tryp. congolense*.

De même l'acide phényldiarsinique 1-2-azo-4-5' phényl 2' oxy diarsinique 1' 4' (891 F) I. S. = 3.

V. — L'étude des associations 801 F-(205 B-309 F) et 801 F-p-acétylaminophénylstibinate de Na a montré dans ce dernier cas une synergie médicamenteuse importante.

VI. — Les relations entre la constitution chimique des dérivés étudiés et leur activité thérapeutique ont été discutées et comparées en particulier aux résultats que M. FOURNEAU, M. et M^{me} TRÉFOUËL avaient obtenus sur le *Tryp. brucei*. L'introduction d'une seconde fonction acide arsinique a généralement une action désintoxicante sur les dérivés de l'acide phénylarsinique.

VII. — Le mode d'action des acides diarsenicaux étudiés a été envisagé enfin dans une dernière partie et ils ont été comparés aux acides phénylarsiniques simples.

Les acides diarsenicaux sont caractérisés d'une part par la lenteur de leur action qui se prolonge pendant un temps relativement considérable et d'autre part par les variations de leur pouvoir trypanocide suivant les diverses souches du groupe *brucci-evansi* auxquelles on s'adresse. Diverses hypothèses permettant d'expliquer ce comportement particulier ont été envisagées.

VIII. — Une technique de dosage de faibles quantités de l'arsenic dans les liquides organiques au moyen d'un comparateur photo-électrique a été mise au point. Elle a permis de comparer les vitesses d'élimination de l'arsenic de l'urine après l'injection aux animaux d'expériences d'orsanine sodique (270 F.) et de 801 F.; les résultats obtenus montrent une élimination plus lente après l'administration de cette dernière substance.

Vu : le Président de la thèse,
H. COUTIÈRE.

Vu : le Doyen,
P. GUÉRIN.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- ADERS (W. M.). — Annual report Public Health Department for 1916. Veterinary division. Report for 1916. Zanzibar Protectorate, 1917.
- ANDREWS (W. H.). — Some experiments on the drug treatment of Trypanosomiasis. Union of South Africa second report of the Direction of Veterinary Research, octobre 1912-1913, S. 362.
- AUBERT (P.) et MICHELI (M.). — Essais de traitement des infections expérimentales à Tryp. gambiense et dimorphon avec des suspensions huileuses d'As et de Sb (Nitoléine). Note préliminaire. *Bull. Soc. path. exotique*, 1915, 8, 28.
- BALFOUR (A.). — Trypanosomiasis in the Anglo-Egyptian Sudan. *Brit. med. Journ.*, 1904, 2, p. 1455.
- Trypanosomiasis in the Anglo-Egyptian Sudan. *Edinb. med. Journ.*, 1905, 18, p. 202 et *J. of path. a. Bact.* 1906, 11, p. 209.
- Trypanosomiasis in the Anglo-Egyptian Sudan. II Report of Wellcome research Laboratories of the Gordon Memorial College Khartoum, 1906, p. 113.
- Trypanosomiasis in the Anglo-Egyptian Sudan. III Report of the Wellcome Research Laboratories at the Gordon Memorial College Khartoum, 1908, p. 27.
- Animal Trypanosomiasis in the Lado (Western Mongalla) and notes on the tsetse fly traps and on an alleged immune breed of cattle in the Southern Kordofan. *Ann. of trop. Med.*, 1913, 7, p. 113.
- BAUER (W. W.) et ADAMS (R.). — Diarsonodiphényl and derivatives. *J. am. Chem. Soc.*, 1924, 46, p. 1925.

- BERG (Hugo). — L'action du Bayer 205 dans la lutte contre les trypanosomiasés des animaux domestiques africains. *Deutsche Tierärztliche Woch.*, 1925, 33, p. 651.
- BEVAN (L. E. W.). — Notes concerning Tryp. dimorphon (with a few preliminary observations on the Trypanosomiasis of Southern Rhodesia). *Veterinary Journ.*, 1910, 66, p. 12.
- Interim report on the animal Trypanosomiasés of Southern Rhodesia. *Bull. of the Dep. of Agric.* Salisbury Rhodesia, 1910, p. 53.
- Note on a Trypanosoma found in the cattle from North-Eastern Rhodesia. *Vet. News*, 1911, p. 3.
- Report on the Government Veterinary Bacteriologist of Southern Rhodesia, 1918.
- BLACKLOCK (B.). — The trypanosomes found in a horse naturally infected in the Gambia (à double infection). *Ann. of trop. med.*, 1912, 6, p. 107.
- BLACKLOCK (B.) and YORKE (W.). — The probable identity of Tryp. congolense (Broden) et Tryp. nanum (Laveran). *Ann. of trop. med.*, 1913, 7, p. 603.
- BOUET (G.). — Les trypanosomiasés animales de la Haute-Côte d'Ivoire (note préliminaire). *Ann. Inst. Pasteur*, 1907, 21, p. 269.
- Les trypanosomiasés animales de la Basse-Côte d'Ivoire (note préliminaire). *Ann. Inst. Pasteur*, 1907, 21, p. 468.
- Note sur les Trypanosomiasés du Dahomey. *Bull. Soc. Path. exotique*, 1908, I, p. 519.
- BOUFFARD (G.) et DUPONT. — Tryp. dimorphon chez les chiens de la Haute-Volta (A. O. F.). *Bull. Soc. path. exot.*, 1912, 5, p. 278.
- BOUILLIEZ (M.). — Contribution à l'étude et à la répartition de quelques affections parasitaires au Moyen-Chari (Afrique centrale). *Bull. Soc. path. exot.*, 1916, 9, p. 143.
- BRANDT (F. R.). — Annual Report of the Agricultural Department of Northern Provinces for 1914. Rep. of Vet. Dep. Nigeria, 1914, App. I, p. 6.
- BRAUN (H.). — Über die tierischen Trypanosomenkrankheiten Deutsch-Ostafrikas. *Berl. klin. Woch.*, 1913, 51, p. 297.
- BRAUN (H.) und TEICHMANN (E.). — Erfahrungen über die tie-

- rischen Trypanosomenkrankheiten Deutsch-Ostafrikas. *Arch. f. Schiffs u. Trop. Hyg.*, 1914, 18, p. 1.
- BRODEN (A.). — Les infections à Trypanosomes au Congo chez l'homme et les animaux. *Bull. Soc. d'études colon.* Bruxelles, fév. 1904.
- Trypanosomiasés animales au Congo. *Bull. Ac. Roy. belge*, 1906, 20, p. 387.
- BRODEN (A.) et RODHAIN (J.). — Dissociation des *Tr. congolense* et *cazalboui* par l'émétique. *Bull. Soc. path. exot.*, 1907, II, p. 125.
- Travaux du laboratoire médical de Léopoldville, 1900-1905, Bruxelles, 1906 ; 1906-1908, Bruxelles, 1909.
- BRUCE (D.), HAMERTON (A. E.) and BATEMAN (H. R.). — A trypanosome from Zanzibar. *Proc. Roy. Soc.*, 1909, 81, p. 14.
- BRUMPT. — *Précis de Parasitologie*, Paris, 1927.
- BÜRGI (E.). — *Die Wirkung der Arzneigemische*. Berne, 1914.
- CASTELLANI et CHALMERS. — *Manual of tropical medicine*. Londres 1919, p. 381.
- CAZALBOU (L.). — Les trypanosomiasés du Soudan français. *Rev. méd. vét.*, 1904, 81, p. 615.
- Sur l'existence du *Tryp. dimorphon* en Guinée française. *C. R. Soc. Biol.*, 1905, 58, p. 395.
- Les trypanosomes de l'Ouest africain. *Rev. méd. vét.*, 1910, 87, p. 206.
- CURASSON (G.). — Sur l'infection du cheval et du mulet par *Tryp. dimorphon*. *Bull. Soc. path. exot.*, 1920, 13, p. 241.
- DERBISCH et LAIGRET. — Contribution à l'étude des modes de disparition des trypanosomes des souris sous l'action de divers médicaments actifs. *Bull. Soc. path. exot.*, 1923, 16, pp. 10, 770.
- DOMIZIO (G. di). — Su due trypanosomi del bestiame nella Somalia Italiana. *Bull. Soc. path. exot.*, 1921, 14, p. 423.
- DUBOIS (A.). — Traitement de l'infection expérimentale à *Tryp. congolense* par le Bayer 205 et l'émétique. *Ann. Soc. belge méd. trop.*, 1931, 11, p. 3.
- Expériences préliminaires sur l'action trypanocide de

- diverses substances antimoniales nouvelles. *Ann. Soc. belge méd. trop.*, 1931, 11, p. 275.
- DUKE (H. L.). — Trypanosomiasis in Northern-Uganda. *J. of Hyg.*, 1916, 15, p. 372.
- DUTTON (J. E.) and TODD (J. L.). — First report of Trypanosomiasis expedition to Senegambia, 1902. With notes by H. E. Annet and on appendix by F. V. Theobald. University press Liverpool, 1903 et Scholl of trop med., 1903, 11, p. 1.
- Preliminary amount of investigation of Liverpool expedition to Senegambia, 1902. *Brit. med. Journ.*, 1903, p. 305.
- Researches on Trypanosomiasis in West Africa, *Brit. med. Journ.*, 1903, p. 650 et *J. of trop. Med.*, 1907, I, p. 201.
- DUTTON (J. E.), TODD (J. L.) and KINGHORN (A.). — Cattle trypanosomiasis in the Congo-free state. *Ann. of trop. med.*, 1907, I, p. 233.
- ELINGTON (A.). — Preliminary note on the occurrence of a new variety of Trypanosomiasis at Zanzibar. *Proc. Roy. Soc.* 1908, 80, p. 545.
- EHRlich (P.) et BERTHEIM (A.). — Ueber p-amino phénylarsinaûre. *Ber. d. deutsch. chem. Ges.*, 1907, 40, p. 3292.
- FEHLAND (O.). — Untersuchungen über Trypanosomen. Inaug. Diss., Leipzig, 1911.
- FOURNEAU (E.). — Sur l'emploi del'acideoxyaminophénylarsinique et des acides arylarsiniques en général dans le traitement des spirillozes et des trypanosomiasés (note préliminaire). *Ann. Inst. Pasteur*, 1921, 35, p. 571.
- C. R. de la 6^e Conf. intern. de la Chimie. Bucarest, 22-25 juin 1925, p. 72.
- Etat actuel de la chimiothérapie. *Bull. Soc. chim.*, 1925, 76, p. 1.
- FOURNEAU (E.), NAVARRO-MARTIN, M. et M^{me} J. TRÉFOUËL. — Les dérivés de l'acide phénylarsinique dans le traitement des trypanosomiasés et des spirillozes expérimentales. Relation entre l'action thérapeutique des acides arséniques et leur constitution. *Ann. Inst. Pasteur*, 1923, 37, p. 551.
- FOURNEAU (E.), M. et M^{me} J. TRÉFOUËL et VALLÉE (J.). — Recherches de chimiothérapie dans la série du 205 B. *Ann. Inst. Pasteur*, 1924, 38, p. 81.

- FOURNEAU (E.), M. et M^{me} J. TRÉFOUËL, BOVET (D.) et KOETSCHET (P.). — Chimiothérapie des affections à Tryp. congolense. Action élective des composés organiques polyarsénicaux. *C. R. Acad. Sc.*, 1933, 196, p. 1173.
- FRY (N. B.). — Animal trypanosomiasis in the Anglo-Egyptian Sudan. IV Report of the Wellcome Res. Lab. at Gordon Memorial College. Kharthoum, 1911, p. 41.
- GIEMSA (G.). — Ueber weiten chemotherapeutische Studien mit einer neuen Benzolarsäure (Arsenpräparat 400 2). *Zeit. f. Immunität. u. exper. Therap.*, 1930, 69, p. 86.
- GIEMSA (G.) et SEI (S.). — Ueber die Einwirkung von Natronsalzen verschiedener Bismuththylweinsäuren auf Trypanosomen und Rekurrensspirochäten in Mäuseversuch. *Arch. f. Schiff. u. Trop. Hyg.*, 1924, 28, p. 20.
- GREGGIO (G.). — Trypanose des porcs ; relations des porcs avec la trypanose humaine dans la vallée de l'Inkissi (Moyen Congo belge). *Bull. Soc. path. exot.*, 1917, 10, p. 113.
- HAENDEL (L.) und JOETTEN (K. W.). — Über chemotherapeutische Versuche mit « Bayer 205 » einem neuen trypanociden Mittel von besonderer Wirkung. *Berl. klin. Woch.*, 1920, p. 821.
- HALL (E.). — Preparation and properties of 4-4' diphenyldiarsonic acide. *J. am. Chem. Soc.*, 1924, 46, p. 1855.
- HALL (G. N.). — Action de l'halarsine et du bisantol dans le traitement des trypanosomiasés des bovins et des caprins. *Bull. Soc. path. exot.*, 1927, 20, p. 535.
- HEYMANN. — Sur des combinaisons actives du point de vue chimio-thérapeutique en particulier sur le 205 B. *Zeit. f. angew. Chem.*, 1924, 37, p. 585.
- HOARE (A.) et COUTELEN (F.). — Essai de classification des trypanosomes des Mammifères et de l'homme basée sur leurs caractères morphologiques et biologiques. *Ann. Parasitologie*, 1933, 11, p. 196.
- HÖHNEL. — Über Tryp. congolense. *Arch. f. Schiffs u. Trop. Hyg.*, 1908, 12, Beihefte 2, p. 51.
- HORNBY (H. E.). — The relative pathogenesis for cattle of Tryp. congolense and Tryp. vivax. *Vet. Journ.*, 1921, 77, p. 77.
- Tryparsamide and Tryp. congolense infection of bovines. *Trans. Roy. Soc. Trop. med. and Hyg.*, 1925, 19, p. 317.

- Trypanosomiasis. Pan-African agricult. and Veter-Conference. Pretoria, 1929, p. 7.
- JACOBS (W. A.) et HEIDELBERGER (M.). — Aromatic arsenic compounds. *J. am. Chem. Soc.*, 1919, 41, p. 1581.
- JOWETT (W.). — Note on a cattle trypanosomiasis on Portuguese East Africa. *J. of comp. Path. and therap.*, 1910, 23, p. 151.
- Further note on a cattle trypanosomiasis of portuguese East Africa. *J. comp. path. and therap.*, 1911, 24.
- Note on a cattle trypanosomiasis of portuguese East Africa. *J. of trop. vet. Sc.*, 1911, 6, p. 169.
- KÉRANDÉL (J.). — Trypanosomiasés des mammifères au Congo français. *Bull. Soc. path. exot.*, 1908, I, p. 515.
- KINGHORN (A.) and YORKE (W.). — Trypanosomes infecting game and domestic stock in the Luangwa Valley Northern Rhodesia. *Ann. of trop. med.*, 1912, 6, p. 301.
- Further observations on the trypanosomes of game and domestic stock in North Eastern Rhodesia. *Ann. of trop. med.*, 1912, 6, p. 83.
- KINGHORN (A.) and YORKE (W.) and LLOYD (L.). — Final report of the Luangwa sleeping sickness Commission of the British Africa Company. *Ann. of trop. med.*, 1913, 7, p. 183.
- KLEINE (F. K.). — Trypanosomen befunde am Tanganyka und andere Beobachtungen. *Deut. med. Woch.*, 1910, 36, p. 1400.
- KLEINE (F. K.) und FISCHER (W.). — Die Rolle der Säugetiere bei der Verbreitung der Schlafkrankheit und Trypanosomen befunde bei Säugetieren am Tanganyka. *Zeit. f., Hyg.*, 1911, 70, p. 1.
- Über die Anwendung von « Bayer 205 » bei tsetsekranken Rindern in Afrika. *Deut. Tier. Woch.*, 1923, 49, p. 1039.
- KOLLE (W.), KRAUS (R.), ULHENHUT (P.). — Handbuch der pathogenen microorganismus, 1930, t. VII. (NOLLER. — Classification des trypanosomes, p. 1120. ZWICK (W.) et KNUTH (P.). — Tryp. congolense, p. 1384).
- KOPKE (A.). — Trypanosomiasis humaine. XV^e Congrès int. méd., Lisbonne, 1906.

KRÖO (H.). — Antigenwert und chemotherapeutischer Heilerfolg-ein Beitrag zum Wesen der chronischen Infektionen. *Klin. Woch.*, 1932, 11, p. 316.

LAUNOY (L.). — A propos des épreuves biologiques et en particulier de l'épreuve dite d' « activité thérapeutique » exigées pour les composés amino-arsénoïques. *J. Ph. Ch.*, 1928, 7, p. 49.

— Quelques caractères concernant la virulence d'une souche de Tryp. congolense. *C. R. Soc. Biol.*, 1931, 106, p. 711.

— Etude des recherches sur les synergies chimiques trypanocides. Nouveaux faits relatifs à l'étude de leur mécanisme. *C. R. Soc. Biol.*, 1932, 111, p. 437.

— Documents statistiques pour servir à l'étude du mécanisme des actions synergiques chimiques trypanocides dans lesquelles interviennent le 205 B-309 F. *C. R. Soc. Biol.*, 1933, 112, p. 448.

— Nouveaux documents statistiques pour servir à l'étude du mécanisme de l'action trypanocide du 205 B-309 F. *C. R. Soc. Biol.*, 1393, 113, p. 276.

LAUNOY (L.) et ENGLER (M^{lle}). — Etalonnage de l'activité trypanocide de quelques dérivés arylés de l'acide arsinique. *Bull. Soc. chim. biol.*, 1930, 12, p. 886 et *C. R. Soc. Biol.*, 1930, 104, p. 66.

LAUNOY (L.) et PRIEUR (M^{lle} M.). — Nouveaux documents relatifs à l'étude du mécanisme de l'action trypanocide du 205 B-309 F. *C. R. Soc. Biol.*, 1930, 105, p. 690.

LAUNOY (L.), NICOLLE (P.) et PRIEUR (M^{lle}). — De l'action trypanocide synergique du 205 B-309 F et de quelques composés organiques de Sb sur l'infection expérimentale à Tryp. congolense de la souris. *C. R. Soc. Biol.*, 1931, 106, p. 712.

— Des actions synergiques du 205 B-309 F et de quelques composés organiques d'As sur l'infection expérimentale à Tryp. congolense de la souris. *C. R. Soc. Biol.*, 1931, 107, p. 1498.

— De l'action synergique du 205 B-309 F et de quelques composés organiques du Sb dans la Tryp. exp. à Tryp. cong. de la souris. *Bull. Soc. path. exot.*, 1932, XXV, p. 65.

- Etude de l'action synergique exercée par le 205 B-309 F et le 5-5' arsenothiolbenziminazol disodique dans le traitement des infections expérimentales à Tryp. congolense de la souris. *Bull. Soc. path. exot.*, 1932, XXV, p. 570.
- LAUNOY (L.) et ANCELOT (A.). — Sur l'intérêt de la thérapie synergique étiologique (trypanocide). Nouvel exemple de son application. *C. R. Soc. Biol.*, 1933, 113, p. 871.
- LAVERAN (A.). — Sur l'existence d'une trypanosomiase des équidés dans la Guinée française. *C. R. Soc. Biol.*, 1904, 56, 326.
- Trypanosomiase du Haut-Niger, un nouveau trypanosome pathogène. *C. R. Acad. Sciences*, 1906, 143, p. 94.
- Sur les trypanosomiasés du Haut-Niger. *Ann. Inst. Pasteur*, 1907, 21, p. 534.
- Contribution à l'étude du Tryp. congolense. *Ann. Inst. Pasteur*, 1908, 22, p. 833.
- Au sujet du Tryp. congolense Broden. *Bull. Soc. path. exot.*, 1909, 2, p. 526.
- Au sujet du Tryp. pecauidi, de Tryp. dimorphon et du Tryp. congolense. *C. R. Acad. Sc.*, 1909, 148, p. 818.
- Au sujet du traitement des infections produites par Tryp. congolense et par Tryp. dimorphon. *Bull. Soc. path. exot.*, 1910, 3, p. 218.
- Du traitement par l'orpiment des infections produites par Tryp. congolense et par Tryp. dimorphon. *Bull. Soc. path. exot.*, 1910, 3, p. 443.
- Nouvelle contribution à l'étude du Tryp. congolense Broden. *Ann. Inst. Pasteur*, 1910, 24, p. 81.
- Identification et essai de classification des trypanosomes des mammifères. *Ann. Inst. Pasteur*, 1911, 25, p. 497.
- Note pour servir à l'histoire des trypanosomiasés du Soudan anglo-égyptien. *C. R. Soc. Biol.*, 1915, 58, p. 292.
- LAVERAN (A.) et RUDSKI (D.). — Au sujet de l'action de l'oxazine sur les trypanosomes. *C. R. Acad. Sc.*, 1911, 153, p. 226.
- LAVERAN (A.) et MESNIL (F.). — Trypanosomes et Trypanosomiasés. Paris, 1912.

- LEUPOLD (Fr.). — Gewinnung und Eigenschaften von Bayer 205 festen Trypanosomenstämmen. *Arbeit. aus d. Staatsint. f. exp. Ther.*, 1924, 17, p. 19.
- LEDENTU (G.) et DAUDE (J.). — Contribution à l'étude du 309 F dans la trypanosomiasse des bovidés. Action préventive et action curative. *Bull. Soc. path. exot.*, 1926, 19, p. 614.
- LEDENTU (G.). — Note complémentaire sur l'action curative du 309 F dans la trypanosomiasse bovine. *Bull. Soc. path. exot.*, 1926, 19, p. 692.
- MALBRANT (R.) et DUGUÉ (J. M.). — Les trypanosomiasés animales en A. E. F. *Recueil de méd. vét. exot.*, 1933, 6, pp. 77 et 121.
- MESNIL (F.), NICOLLE (M.) et AUBERT (P.). — Recherches sur le traitement des infections expérimentales à Tryp. gambiense. *Ann. Inst. Pasteur*, 1907, 24, p. 1.
- MANSFIELD and ADEN (W. M.). — Trypanosomiasis of stock in Zanzibar. *Trans. roy. Soc. med. and Hyg.*, 1923, 17, p. 192.
- MARFIE (J. W. S.). — Trypanosomiasis of domestic animals in Northern Nigeria. *Ann. of trop. Med.*, 1913, 7, p. 1.
- MARTIN (G.). — Les trypanosomiasés de la Guinée française. Maloine, Paris, 1906.
- MARTIN (G.), LEBŒUF (A.) et ROUBAUD (E.). — Les trypanosomiasés animales du Congo français. *Bull. Soc. path. exot.*, 1908, 1, p. 351.
- MARTIN (G.) et RINGENBACH (J.). — Etude expérimentale du Tryp. congolense. *Bull. Soc. path. exot.*, 1911, 4, p. 196.
- MORRIS (K. R. S.). — The infection of a Guinea-pig with Trypanosoma congolense and Tryp. gambiense from the bite of Glossina palpalis. *Ann. trop. Med. a. Paras.*, 1932, 16, p. 129.
- NICOLLE (P.). — Etude systématique de l'action synergique du 205 B-309 F et de l'émétique d'aniline sur l'infection expérimentale de la souris par Tryp. congolense. *C. R. Soc. Biol.*, 1932, 111, p. 434.
- PEARCE (Miss L.). — Studies on the treatment of human trypanosomiasis with tryparsamide. *J. exp. Med.*, 1921, 34, suppl. 1-104.
- PEARCE (Miss L.) et BROWN (W. H.). — Chemotherapy of trypanosome and spirochaete infections. *J. exp. Med.*, 1919, 30, p. 417.

- Therapeutic action tryparsamide upon experimental inf. par *Tr. rhodensiense*. *J. exp. Med.*, 1924, 33, p. 193.
- PECAUD (G.). — Notes sur les trypanosomiasés des petits animaux domestiques du Bas-Dahomey. *Bull. Soc. path. exot.*, 1909, 2, p. 127.
- Contribution au traitement des trypanosomiasés animales. *Bull. Soc. path. exot.*, 1912, 5, p. 385.
- REICHENOW. — *Dofleins Lehrbuch der Protozoenkunde*, 1927.
- RICHARDSON (V. F.). — Treatment of cattle infected by *Tr. congolense* with antimony potassium tartrate. *J. Comp. Path. et Therap.*, 1928, 41, p. 199.
- RODHAIN (J.). — Note sur les trypanoses et les piroplasmoses des grands animaux de l'Ouelli. *Bull. Soc. path. exot.*, 1916, 9, p. 95.
- RODHAIN (J.), DUBOIS (A.) et HENDRIX (H.). — Essais thérapeutiques de nouveaux composés antimoniaux dérivés de la quinoléine. *Ann. Soc. belge Méd. trop.*, 1933, XIII, p. 17.
- RODHAIN (J.), PONS (C.) et VAN DEN BRANDEN (F.) et BEQUAERT (J.). — Rapport sur les travaux de la mission scientifique du Katanga (octobre 1910 à sept. 1912), p. 81 et suivantes ; p. 115-116.
- Les trypanoses animales au Bas Katanga et leurs rapports avec les glossines. *Bull. Soc. path. exot.*, 1912, 5, p. 45.
- ROEHL (W.). — Ueber Tryparosan. *Zeit. Imm. forsch.*, 1909, 1, p. 70.
- ROVÈRE (D.). — L'orpiment dans le traitement des trypanosomiasés bovines à Kitobola (Bas-Congo). *Bull. agricole du Congo belge*, 1911, 7, p. 695.
- SCHNITZER (R.) et SILBERSTEIN (W.). — Über neue trypanocide Acridinfurbstoffe Untersuchungen an homologen Reinen von 6-nitro-9 amino-acridinium. *Zeit. f. Hyg. u. Infekt.*, 1929, 109, p. 519.
- SCHWEITZ (J.) et STORCK (N.). — Notes thérapeutiques sur les trypanosomiasés animales du Congo oriental. *Ann. Soc. belge med. Trop.*, 1930, X, p. 143.
- SCHWEITZ (J.). — Sur l'efficacité thérapeutique de l'antimosan dans les trypanosomiasés animales naturelles à *Tr. con-*

- golense et à *Tr. vivax*. *Ann. Soc. belge méd. Trop.*, 1933, 13, p. 197.
- SEVAUX (A.). — Emploi du comparateur photo-électrique pour le dosage de petites quantités d'arsenic. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, 115, p. 377.
- SICÉ (A.) et MALBRANT (R.). — Nouveaux essais de préservation des bovidés contre les trypanosomes par le 309 F. *Bull. Soc. path. exot.*, 1929, 22, p. 776.
- TARANTINO (G. B.). — Trypanosomi animali esistenti nel comprensorio della Societa agricola italo Somela. Profillassi et trattamento curativo. *Arch. ital. Soc. med. Col.*, 1934, 15, p. 431.
- THIRIOUX (A.) et TEPPAZ (L.). — Traitement des trypanosomiasés chez les chevaux par l'orpiment seul ou associé à l'atoxyl ou à l'émétique de potasse. *Ann. Inst. Pasteur*, 1909, 23, pp. 240 et 426 ; et 1910, 24, pp. 220 et 234.
- THOMAS (H. W.). — Some experiments in the treatment of Trypanosomiasis. *Brit. med. Journ.*, 1905, I, p. 1140.
- TRÉFOUËL (M. et M^{me} J.). — Chimiothérapie des trypanosomiasés. *Paris Médical.*, 1932, n° 29, p. 51.
- VAN DEN BRANDEN (F.). — Action de la combinaison atoxyl, émétique trypanosan sur le *Tryp. congolense*. *Bull. Soc. path. exot.*, 1919, 12, p. 514.
- L'action du Naganol « Bayer 205 vétérinaire » sur les infections à *Tryp. congolense* et à *Tr. dimorphon*. *Ann. Soc. belge méd. trop.*, 1926, 6, p. 207.
- Guérison de l'infection expérimentale à *Tryp. congolense* à la Fouadine seule. *Bull. Inst. Roy. Colon. belge*, 1930, I, n° 3.
- Essais comparatifs du traitement des rats blancs infectés de *Tryp. congolense* par l'orsanine sodique (270 F) et le Trypanarsyl. *Ann. Soc. belge méd. trop.*, 1934, 14, p. 375.
- VAN DEN BRANDEN (F.), CLEVERS (M^{lle}) et MOREELS (M.). — Essai du traitement de la trypanosomiasé humaine et des infections animales à *Tr. congolense* par le 2754 Hoechst. *Bull. Soc. path. exot.*, 1927, 20, p. 735.
- VAN DEN BRANDEN (F.) et RODHAIN (J.). — Action comparative des matières colorantes : trypanosan et trypanobleu et des arsenicaux salvarsan cuprique sur les trypanosomes

- africains du groupe congolense et du groupe angolense (cazalbouï-vivax). *Bull. Soc. path. exot.*, 1916, 9, p. 236.
- VAN DEN BRANDEN (F.) et VAN HOFF (L.). — Action efficace du 205 B sur l'infection à Tryp. congolense du gros bétail (bœufs, taureaux) et du petit bétail (porcs). *Ann. Soc. belge méd. trop.*, 1923, 3, p. 309.
- VAN DER ELST et MISSAL. — Traitement de la tryp. bovine expérimentale à type dimorphon-congolense par le mélange de sulfarsénol et 309 F. *C. R. Soc. Biol.*, 1929, 102, p. 390.
- Essai de traitement de la trypanosomiasse bovine. *Rev. d'Hyg. et de Méd. prévent.*, 1930, 52, p. 944.
- VAN HOOFF (D.) et HENRARD (C.). — Recherches sur les tryp. pathogènes du bétail à Léopoldville, Congo belge. *Ann. Soc. belge méd. trop.*, 1933, 13, p. 495.
- VAN SACEGHEM (R.). — Expériences sur le traitement des trypanosomiasse animales. *Bull. Soc. path. exot.*, 1915, 8, p. 339.
- Action des composés de Bi dans les trypanosomiasse. *Bull. Soc. path. exot.*, 1923, 16, p. 857.
- Le Bayer 205 (Naganol) et le traitement des trypanosomiasse animales. *C. R. Soc. Biol.*, 1924, 91, p. 1452.
- Contribution à l'étude de 309 F dans les trypanosomiasse animales. *Bull. Soc. path. exot.*, 1925, 18, p. 453.
- Le bismuthoidol dans le traitement des tryp. animales. *C. R. Soc. Biol.*, 1925, 93, p. 1046.
- Essais thérapeutiques chez les bovidés infectés par Tryp. congolense. *Ann. Soc. méd. trop. belge*, 1934, 4, p. 219.
- VAN SACEGHEM (R.) et NICOLAS (E.). — L'émétique dans le traitement des trypanosomiasse. *Bull. Soc. path. exot.*, 1916, 9, p. 813.
- WALRAVENS. — L'émétique par voie buccale dans le traitement des trypanosomiasse. *Ann. Soc. belge méd. trop.*, 1930, 10, p. 85.
- WEISSENHORN (E.). — Beitrag zur Kenntnis der Kurzgeissligen Trypanosomen. *Arch. f. schiff. u. Trop. Hyg.*, 1911, 477-498.
- WENYON. — Action of the colours of benzidine on mice infected with Tr. dimorphon. *J. of Hygiene*, 1907, 7, p. 273.
- Protozoology, 1926.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION.....	9

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE I. — Place du <i>Trypanosoma congolense</i> dans la systématique des Trypanosomoses.....	13
CHAPITRE II. — Morphologie, pathogénie et répartition géographique du <i>Trypanosoma congolense</i>	17
CHAPITRE III. — Evolution chez les animaux de laboratoire de l'infection à <i>Trypanosoma congolense</i>	20
CHAPITRE IV. — Chimiothérapie des infections à <i>Trypanosoma congolense</i>	24
Médication arsenicale.....	24
Médication stibiée	26
Colorants	28
205 Bayer — 309 Fourneau (Moranyl).....	29
CHAPITRE V. — Associations médicamenteuses.....	33

DEUXIÈME PARTIE

CHAPITRE VI. — Action thérapeutique des dérivés polyarsenicaux..	37
CHAPITRE VII. — Série de l'acide diphényldiarsinique.....	40
CHAPITRE VIII. — Série de l'acide phényldiarsinique.....	56
CHAPITRE IX. — Dérivés polyarsenicaux.....	66
CHAPITRE X. — Synergisme du 801 F. associé au 205 B-309 F et au p-acétylamino-phénylstibinate de soude.....	70

CHAPITRE XI. — Relations entre la constitution chimique des dérivés étudiés et leur activité thérapeutique.....	73
---	----

TROISIÈME PARTIE

CHAPITRE XII. — Mode d'action des dérivés étudiés sur les infections à <i>Trypanosoma congolense</i>	75
CHAPITRE XIII. — Action des acides diarsénicaux sur les infections expérimentales à <i>Tryp. brucei</i> (Nagana), <i>Tryp. evansi</i> (Surra), <i>Tryp. pecaui</i> (Baleri). Rôle de l'immunité au cours du traitement	81
CHAPITRE XIV. — Comparaison entre l'action des diarsénicaux et l'action de médicaments trypanocides appartenant à d'autres séries (Orsanine, colorants).....	88
CHAPITRE XV. — Vitesse d'élimination rénale chez le lapin. Comparaison entre 801 F. et l'orsanine sodique.	90
CONCLUSIONS.	95
BIBLIOGRAPHIE.	98

